Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK UND OXIDATION DER FREIEN FETTSÄUREN BEI PATIENTEN MIT LEBERCIRRHOSE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Werner Scheller

aus Bühler

Würzburg, den 8. Dezember 1980

1981

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

UNTERSUCHUNGEN ZUR KINETIK UND OXIDATION DER FREIEN FETTSÄUREN BEI PATIENTEN MIT LEBERCIRRHOSE

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Werner Scheller

aus Bühler

Würzburg, den 8. Dezember 1980

Referent:	Prof. Dr. med. H. Kasper
Korreferent:	Prof. Dr. med. G. Siebert
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Februar 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0041

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Stoffwechsel freier Fettsäuren (FFS)	3
1.	Lipolyse und Freisetzung von FFS	4
2.	FFS-Influx in das Plasmakompartiment, FFS-Transport und Aufnahme in die Zelle	6
3.	Die FFS-Utilisation in den Organen	8
4.	Hepatischer FFS-Stoffwechsel	9
a.	Inkorporation von FFS in TG	10
b.	Die FFS-Oxidation	11
c.	Ketogenese	14
5.	Lebercirrhose und FFS-Stoffwechsel	15
III.	Möglichkeiten zur Analyse kinetischer FFS-Parameter: Das 1- und 2-Kompartiment-Modell	19
1.	Das 1-Kompartiment-Modell	19
2.	Das 2-Kompartiment-Modell	21
IV.	Versuchsablauf	28
1.	Untersuchung des FFS-Transportes	28
2.	Untersuchung der FFS-Oxidation	29
V.	Analytische Methoden	31
1.	Extraktion von Serumlipiden	31
2.	Trennung der freien Fettsäuren von den Triglyceriden, Cholesterin und Phospholipiden	31
3.	Zählvorgang der radioaktiv markierten Proben	32

Seite

4. Titrimetrische Bestimmung der FFS 33
5. Gaschromatographische Bestimmung der FFS 33
6. CO_2-Titration und Bestimmung der $^{14}CO_2$-S. A. 35
   a. Titrimetrische Bestimmung des Gesamt-CO_2 35
   b. Bestimmung des $^{14}CO_2$ und Berechnungen zur FFS-Oxidation 36
7. Glucose- und Insulinbestimmung im Plasma 38
8. Indirekte Kalorimetrie 38

VI. Materialien 39

1. Chemikalien 39
2. Geräte 40
3. Statistische Analyse 41

VII. Ergebnisse 42

A. Störungen des FFS-Transportes bei Lebercirrhose 42

1. Kinetische Parameter der Plasma-FFS und der Plasma-TG bei Patienten mit Lebercirrhose 42
   a. Plasma-FFS 42
   b. Plasma-TG 43
2. Glucosetoleranz bei Lebercirrhose 47

B. FFS-Oxidation bei Lebercirrhose 47

1. Die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes 49
2. Direkte FFS-Oxidation und Lipidoxidation 50

Seite

IX. Diskussion 55

A. FFS-Stoffwechsel im 2-Kompartiment-Modell bei Lebercirrhose 55

1. FFS-Transport und Inkorporation in TG 55

2. Insulinresistenz und Lebercirrhose 56

B. FFS-Oxidation bei Lebercirrhose 58

X. Zusammenfassung 59

XI. Abkürzungen und Begriffserklärungen 61

XII. Tabellen 64

XIII. Literaturverzeichnis 69

I. EINLEITUNG

Die Leber als größtes Organ des menschlichen Körpers (Gewicht 1200 - 1500 gr.) ist auch das zentrale Stoffwechselorgan, in welchem sich eine Vielzahl von intermediären Stoffwechselprozessen abspielen. Neben einer Reihe von Funktionen, nimmt die Leber eine übergeordnete Stellung im Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Lipidstoffwechsel ein. Bei Erkrankungen dieses Organes muß deshalb auch mit einer Beeinträchtigung ihrer Stoffwechselfunktionen gerechnet werden. Als eine sehr schwere Lebererkrankung ist die Lebercirrhose anzusehen, die unter anderem auch zu Veränderungen im hepatischen Stoffwechselgeschehen führt.
Creutzfeld et al. konnten 1970 eine Koinzidenz zwischen Diabetes mellitus und Lebercirrhose nachweisen. Bei Lebercirrhotikern findet man in einem hohen Prozentsatz eine Glucoseintoleranz, trotz erhöhter basaler und glucoseinduzierter Insulinkonzentrationen im Plasma (Megyesi et al., 1967). Als Erklärung hierfür ist eine Insulinresistenz anzusehen, die primär hepatisch bedingt sein kann (Collins et al., 1970).
Unser Interesse in der vorliegenden Arbeit galt den Veränderungen im FFS-Stoffwechsel bei Lebercirrhose. Auch hier spielt das Hormon Insulin eine entscheidende Rolle. Bereits in niedrigen Konzentrationen zeigt Insulin eine antilipolytische Wirkung auf das Fettgewebe (Jungas und Ball, 1962), während erst höhere Konzentrationen direkt den Glucosemembrantransport steigern (Fain et al., 1966). Verschiedene Autoren konnten erhöhte FFS-Konzentrationen im Plasma von Lebercirrhotikern nachweisen (Kopetz et al., 1965, Stormont et al., 1961). Man erklärte dies mit einer Reduktion der hepatischen FFS-Reveresterung (Sandhofer et al., 1968), da keine Erhöhung der FFS-Freisetzung aus dem Fettgewebe gefunden wurde. Da sowohl die FFS-Mobilisation wie die FFS-Reveresterung insulinabhängig sind, ließe sich durch eine Insulinresistenz

des Fettgewebes die erhöhten FFS-Konzentrationen im Plasma von Lebercirrhotikern erklären. Um diese Insulinresistenz näher charakterisieren zu können, führten wir deshalb kinetische Untersuchungen zum FFS-Stoffwechsel bei Lebercirrhose durch und verglichen die kinetischen Parameter mit denen Stoffwechselgesunder [1]. Als theoretische Grundlage dienten das 1- und 2-Kompartiment-Modell (s. S.19), welche es ermöglichen, die FFS-Mobilisation und FFS-Reveresterung in kinetische Parameter zu fassen.

Da neben der insulinabhängigen FFS-Reveresterung auch oxidative Vorgänge an den FFS-Clearance-Mechanismen beteiligt sind, war es deshalb auch notwendig, die FFS-Oxidation bei Lebercirrhose zu untersuchen. Dies ermöglicht erst den Umfang der FFS-Reveresterung zu berechnen, da bereits unter Ruhebedingungen FFS so überschießend mobilisiert werden, daß ihre direkte Oxidation den gesamten Energiebedarf decken könnte. Es wird jedoch nur ein Teil der mobilisierten FFS direkt oxidiert, während der überwiegende Anteil zu TG reverestert wird (Steinberg 1963). Mittels einer Langzeitinfusion von 1-^{14}C-Palmitat bestimmten wir deshalb im steady-state bei Patienten mit Lebercirrhose die fraktionelle Oxidation des FFS-Nettotransportes, die direkte FFS-Oxidation und den Anteil der FFS-Oxidation an der Lipidoxidation. Diese Werte wurden ebenfalls mit denen Stoffwechselgesunder verglichen.

---

1) Die Untersuchungen an den Stoffwechselgesunden wurden von derselben Arbeitsgruppe unter der Leitung von Herrn Prof. H. Kasper im gleichen Zeitraum und nach identischer Methodik durchgeführt, so daß die Werte vergleichbar sind.

II. STOFFWECHSEL FREIER FETTSÄUREN (FFS)

Ihrer chemischen Struktur nach sind Fettsäuren Monocarbonsäuren der aliphatischen Reihe. Sie besitzen eine lange Kohlenwasserstoffkette mit einer terminalen Carboxylgruppe. Man unterscheidet gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (mit einer oder mehreren Doppelbindungen) und solche mit gerader und ungerader Anzahl von Kohlenstoffatomen. Bei den natürlichen Fetten kommen vorwiegend geradzahlige und meist unverzweigte Fettsäuren mit einer Kettenlänge zwischen 14 und 22 Kohlenstoffatomen vor. FFS sind bei körperlicher Belastung und bei Hungerzuständen die wichtigsten Energielieferanten des menschlichen Körpers. Untersuchungen mittels der indirekten Kalorimetrie zeigten, daß bis zu 85 % des Energiebedarfs durch Lipide gedeckt werden können (Benedict et al., 1919). Vom Gehirngewebe allerdings können langkettige FFS nicht direkt oxidiert werden, da die 3-Ketoacyl-CoA Thiolase, ein wichtiges Enzym der mitochondrialen ß-Oxidation von FFS, in ausreichender Aktivität fehlt (Middleton 1973). Das Gehirn gehört deshalb zu den Geweben, die auch unter Nahrungskarenz auf das Substrat Glucose als Energielieferant angewiesen sind (Cahill et al.,1968). Myocard, Skelettmuskulatur, Leber, Niere und das Fettgewebe dagegen können bei Hungerzuständen ihren Energiebedarf überwiegend durch FFS decken. Erst durch den Einsatz radioaktiv markierter FFS und die Möglichkeit, FFS titrimetrisch zu bestimmen (Dole 1956; Gordon und Cherkes 1956) wurde die bedeutende Rolle des Fettgewebes und der FFS für den Energiestoffwechsel des menschlichen Organismus offensichtlich. FFS sind stark oberflächenaktive Substanzen, die man im Organismus meist in veresterter Form antrifft. Werden 3 Moleküle FFS mit 1 Molekül Glyzerin esterartig verknüpft, so spricht man von Neutralfetten oder Triglyzeriden, die vor allem als Depotform im Fettgewebe und an Lipoproteinen gekoppelt im Serum angetroffen werden.

1. LIPOLYSE UND FREISETZUNG VON FFS

Im Hungerzustand, bei niedrigem Insulin- und Glucosespiegel, kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von FFS aus dem Fettgewebe. Dazu müssen die TG im Fettgewebe hydrolytisch gespalten werden, diesen Vorgang bezeichnet man als Lipolyse. Es entstehen dabei neben Diglyzeriden, FFS und Glyzerin, die ins Plasma abgegeben werden und somit die Plasmakonzentrationen dieser Substanzen erhöhen. Im Gegensatz zu Glyzerin können FFS nach hydrolytischer Spaltung der TG erneut verestert werden, es ist daher wichtig, zwischen der FFS-Freisetzung ins Plasma und der eigentlichen Lipolyse im Fettgewebe zu unterscheiden (Steinberg und Vaughan, 1965).

Der erste Schritt beim TG-Abbau, welcher enzymatisch durch die hormonsensitive TG-Lipase gesteuert wird, ist die hydrolytische Spaltung zu Diglyzeriden und FFS. Die genannte TG-Lipase wird durch bestimmte Hormone, die über das Adenylcyclasesystem rasch wirken, aktiviert (siehe Abb. 1) (Keirns et al., 1974). So führen die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin durch eine rasche Aktivierung des Adenylcyclasesystems zu einer Steigerung der Lipolyse (Butcher et al., 1965). Glucocorticoide und STH gehören zu den langsam wirkenden lipolytischen Hormonen (Fain et al., 1965), da sie über die RNA- und Proteinsynthese angreifen.

Der weitere Abbau der Diglyceride erfolgt durch eine Monoglyceridlipase, die unabhängig vom Adenylcyclasesystem wirkt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im TG-Abbau ist in der hormonsensitiven TG-Lipase zu sehen (Vaughan und Steinberg, 1965), weil die Aktivität der Mono- und Diglyceridlipase wesentlich größer ist als die der TG-Lipase (Scow und Chernick, 1971) und somit die TG-Lipasereaktion am langsamsten verläuft.

Von den Substanzen mit antilipolytischem Effekt sei als wichtigster

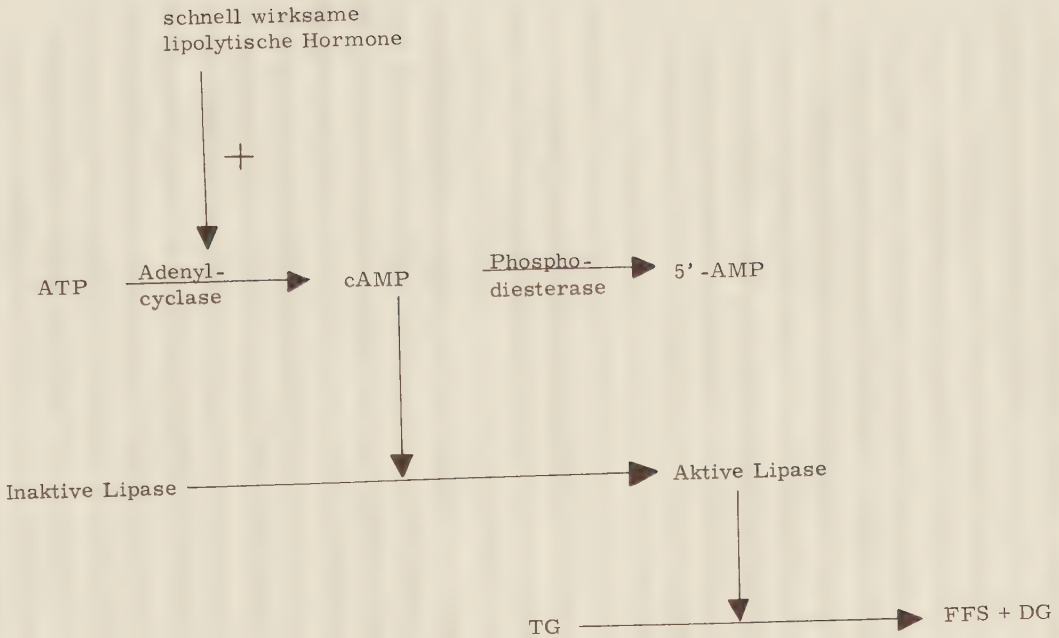


Abbildung 1: Schema zur Aktivierung der hormonsensitiven TG-Lipase

Vertreter das Insulin erwähnt. Man fand, daß Insulin die c-AMP Konzentration des Fettgewebes und der Leber vermindert (Butcher et al., 1966). Neueste Untersuchungen zeigten, daß durch Insulin die c-GMP-Konzentration erhöht wird. C-GMP wiederum steigert die Phosphodiesteraseaktivität (Klotz und Stock, 1972), daher kann die c-AMP-Reduktion Folge der erhöhten c-GMP-Konzentration sein. Während die Glucoseutilisation erst mit vergleichsweise hohen Inuslinkonzentrationen (50 m E/l) gesteigert wird, hemmen schon niedrige Inuslinkonzentrationen die Lipolyse (Fain et al., 1966). Insulin hat somit dosisabhängig unterschiedliche Funktionen (Cahill, 1971).

2. FFS-INFLUX IN DAS PLASMAKOMPARTIMENT, FFS-TRANSPORT UND AUFNAHME IN DIE ZELLE

Der FFS-Influx in das Plasma unter Nahrungskarenz wird vorwiegend durch die FFS-Freisetzung aus dem Fettgewebe bestimmt. Die FFS-Plasmakonzentration liegt bei Werten zwischen 0,4 und 1,5 mMol/l. Eine hepatische FFS-Abgabe ließ sich beim Stoffwechselgesunden nicht nachweisen (Havel et al., 1970). Die vorwiegend von der Leber produzierten TG der VLDL-Fraktion sind nach hydrolytischer Spaltung eine weitere Quelle für Plasma-FFS. Ihr Anteil am FFS-Gesamttransport kann bis zu 5 % betragen (Kissebah et al., 1974). Sind die FFS ins Plasma gelangt, werden langkettige Fettsäuren wegen ihrer hydrophoben Eigenschaften an Albumin oder Lipoproteine gekoppelt und so transportiert. Unter physiologischen Bedingungen werden über 90 % des Palmitats, Oleats und Linoleats an Albumin gebunden. Der Transport durch Lipoproteine ist mit einer FFS-Bindung von 1 % weniger bedeutend (Shafrir et al., 1965). Frei in Lösung sind weniger als 0,01 % der FFS (Goodman, 1958). Der Vorgang der FFS-Albuminbindung ist reversibel und gemäß dem

Massenwirkungsgesetz besteht daher ein Gleichgewicht zwischen gebundenen und ungebundenen Fettsäuren:

FFS-Albumin $\rightleftharpoons$ FFS + Albumin

Entscheidend ist der molare FFS/Albumin-Quotient, nimmt dieser zu, dann steigt die Konzentration der ungebundenen Plasma-FFS exponentiell an (Goodman, 1958). Auch die FFS-Freisetzung aus dem Fettgewebe, nicht aber die Lipolyse, ist vom molaren FFS/Albumin-Quotienten abhängig (Scow, 1965).
Die Aufnahme der FFS in die Gewebe, die zur FFS-Utilisation fähig sind, erfolgt ebenfalls proportional zum molaren FFS/Albumin-Quotienten. Dabei werden die FFS zunächst reversibel an Bindungsstellen der Zellmembran in einem energieunabhängigen Vorgang adsorbiert (Spector und Steinberg, 1965). Die Bindungsstellen besitzen Lipoproteinstruktur. Der weitere Weg der FFS in den intrazellulären Raum ist noch unklar, es werden aber energieabhängige Vorgänge als wahrscheinlich angenommen (Spector, 1971).
Die Aufnahme der FFS aus dem Plasma in bestimmte Organe erfolgt konzentrationsabhängig, wie dies für die Skelettmuskulatur (Spitzer und Gold, 1964), die Leber (Spitzer und McElroy, 1960), das Myocard (Ballard und Danforth, 1960) und für die Niere (Hohenleitner und Spitzer, 1961) nachgewiesen wurde und zwar durch die Korrelation zwischen der FFS-Konzentration und dem FFS-Nettotransport.

3. DIE FFS-UTILISATION IN DEN ORGANEN

Die fraktionelle Verteilung des FFS-Transportes auf einzelne Organe wird von deren Energiebedarf geregelt. Spitzer fand 1971 folgende fraktionelle FFS-Aufnahmen: Leber 35 %, Skelettmuskulatur 25 %, Gastrointestinaltrakt 20 %, Myocard 6 % und Niere 5 %. Das Gehirn nimmt nur quantitativ unbedeutende Mengen auf. In der Zelle werden langkettige Fettsäuren über eine energiereiche Verbindung zu einem Thioester mit Coenzym-A aktiviert (Acyl-CoA). Diese aktivierten Fettsäuren können einerseits reverestert (70 %) oder oxidiert (30 %) werden (Issekutz et al., 1968). Dabei sind innerhalb der Zelle folgende Stoffwechselwege möglich:

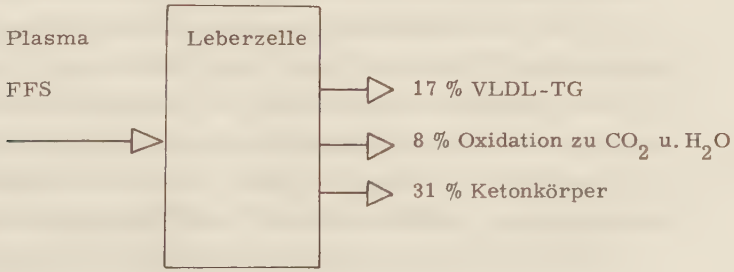
- Reveresterung und Ablagerung als Triglyceride im endogenen TG-Pool
- ß-Oxidation im Matrixraum der Mitrochondrien zu Acetyl-CoA unter Bildung von Reduktionsäquivalenten ($FADH_2$, $NADH_2$)
- Oxidation über die Bildung von Ketonkörpern in der Leber
- Veresterung zu TG und Einbau in Lipoproteine in der Leber
- Bildung von Cholesterinestern und Phosphatiden als Strukturelemente von Lipoproteinen und biologischen Membranen.

Im Herzmuskel werden nach nächtlicher Nahrungskarenz ca. 64 % des Energiebedarfs durch FFS und Triglyceride gedeckt (Lassers et al., 1972). Auch für die Skelettmuskulatur sind FFS bevorzugtes Substrat (Carlson et al., 1971; Havel et al., 1963) und werden konzentrationsabhängig aus dem Plasma aufgenommen (Spitzer und Gold, 1964). 36 % der aufgenommenen FFS werden direkt oxidiert und decken 1/4 bis 1/3 des Ruheenergiebedarfs (Spitzer und Hori, 1969). Auch das Fettgewebe nimmt FFS konzentrationsabhängig auf (Shapiro et al., 1957), wobei Glucose in vitro diese Aufnahme steigert, was auf eine erhöhte FFS-Veresterung zurückgeführt wird (Bally et al., 1960).

Die Leber als zentrales Kontrollorgan im intermediären Stoffwechsel nimmt auch im FFS-Stoffwechsel eine Sonderstellung ein und da sich die vorliegende Arbeit mit Veränderungen des FFS-Stoffwechsels bei Patienten mit Lebercirrhose befaßt, sollen in den folgenden Abschnitten die hepatische FFS-Utilisation Stoffwechselgesunder und anschließend die Veränderungen bei Lebercirrhose dargestellt werden.

4. HEPATISCHER FFS-STOFFWECHSEL

Die FFS-Aufnahme durch die Leber erfolgt, wie in anderen Organen, konzentrationsabhängig (Spitzer und McElroy, 1960). An der splanchnischen FFS-Aufnahme hat die Leber einen Anteil von 75 % (Basso und Havel, 1970). 35 % der FFS, die aus dem Fettgewebe freigesetzt werden, werden von der Leber aufgenommen und utilisiert (Spitzer und Spitzer, 1971). Nach einer nächtlichen Nahrungskarenz sind die FFS zwar nur mit einem quantitativ unbedeutenden Anteil an der hepatischen Substratoxidation beteiligt (Owen und Reichard, 1971), aber nach längerem Fasten werden die FFS zum Hauptenergielieferanten der Leber (Owen et al., 1969). Havel et al. fanden 1970 bei Untersuchungen am Menschen nach nächtlicher Nahrungskarenz folgende Verteilung der von der Leber aufgenommenen FFS:



4a Inkorporation von FFS in TG

17 % der aufgenommenen FFS, das sind etwa 6 % des FFS-Transportes, werden in der Leberzelle in TG der VLDL-Fraktion inkorporiert. In den Triglyceriden sind drei Moleküle Fettsäure mit einem Molekül Glycerin esterartig verknüpft. Zur TG-Synthese muß Glycerin-3-Phosphat vorhanden sein, welches durch die Glykolyse geliefert wird, es kann aber auch in der Leber aus Glycerin selbst durch die Glycerokinase entstehen. Das menschliche Fettgewebe besitzt dieses Enzym nicht. In drei enzymatisch katalysierten Schritten vollzieht sich die Biosynthese aus Glycerin-3-Phosphat und den aktivierten langkettigen Fettsäuren. Die wichtigsten Praecursoren der hepatischen TG sind Plasma-FFS (Havel 1961; Havel et al., 1970), die von der Leber konzentrationsabhängig aus dem Plasma aufgenommen werden. Bei Untersuchungen mit 1-^{14}C-Palmitat, das konstant infundiert wurde, zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen dem FFS-Nettotransport und der TG-Synthese (Nestel, 1967; Sailer et al., 1966). Ebenso bestand eine Korrelation zwischen der hepatischen FFS-Aufnahme und der TG-Abgabe bei Stoffwechselgesunden (Havel et al., 1970). Das Verhältnis von TG-Synthese zu ß-Oxidation kann durch zahlreiche Faktoren beeinflußt werden. So kann die fraktionelle FFS-Utilisation der Leber durch Hormone (Van Harkan et al. 1969; Havel, 1961), hepatische Enzymaktivität (Basso und Havel, 1970), Konzentration von Substraten und Kofaktoren (Van Harkan et al., 1969) und auch durch die Nährstoffzusammensetzung modifiziert werden (Mayes und Felts, 1967). Als TG-Praecursoren sind neben den FFS aus dem Plasma auch hepatische FFS aus endogenen Pools und aus der FFS-Synthese zu erwähnen. Endogene FFS können bei alkoholischer Fettleber (Barter et al., 1972) und bei Adipösen (Barter und Nestel, 1973) einen Anteil von 80 % an den TG-Praecursoren einnehmen, während bei Stoffwechsel-

gesunden nur ein Anteil bis zu 15 % gefunden wurde (Havel et al., 1970). In der Leber selbst wird zwischen den gespeicherten TG und den hepatischen FFS ein intrahepatischer TG-FFS-Zyklus postuliert, über welchen FFS bei einer verminderten Aufnahme mobilisiert werden können. Die ins Plasma sezernierten VLDL-TG werden vor Aufnahme ins Fettgewebe durch die Lipoproteinlipase, die auf den Kapillarendothelien lokalisiert ist, zu FFS und Glycerin hydrolytisch gespalten. Es besteht somit auch ein TG-FFS-Zyklus zwischen Fettgewebe und Leber (Newsholme und Crabtree, 1976). In Ruhe und unter körperlicher Belastung beträgt die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes zwischen 36 % (Spitzer et al., 1969, Schönborn et al., 1976) und 50 % (Havel et al., 1967), es werden somit zwischen 50 und 64 % der FFS, die aus den VLDL-TG freigesetzt werden, erneut zu TG verestert.

4b Die FFS-Oxidation

8 % der aufgenommenen FFS werden in den Mitochondrien zu CO_2 und H_2O oxidiert. Die in die Zelle aufgenommenen und im Cytoplasma zu Acyl-CoA aktivierten Fettsäuren können durch die Wirkung der Carnitin-Acyl-Transferase, ein membrangebundenes Enzym, in den Matrixraum der Mitochondrien transportiert werden (Solberg, 1974). Hier findet die sogenannte ß-Oxidation der langkettigen Fettsäuren statt. Die Fettsäuren werden hierbei successive, über mehrere enzymatisch katalysierte Reaktionen, um eine C_2-Einheit gekürzt. Dabei werden Acetyl-CoA und Reduktionsäquivalente in Form von $FADH_2$ und $NADH_2$ gebildet. Acetyl-CoA kann dann in den auch innerhalb der Mitochondrien lokalisierten Zitronensäurezyklus einmünden und dabei zu CO_2 und H_2O oxidiert werden. Unter Ruhebedingungen sind die FFS- und Lipidoxidation Funktionen 1. Ordnung der FFS-Konzentrationen. Die fraktionelle Oxidation

des FFS-Nettotransportes beträgt beim Stoffwechselgesunden 29 - 46 % (Issekutz et al., 1968, Malmedier et al., 1974, Schönborn et al., 1976) und erreicht selbst unter körperlicher Belastung nur 50 % (Havel et al., 1967). Die direkte Oxidation der Plasma-FFS hat an der Gesamtlipidoxidation einen Anteil von 60 % in der Ruhe (Malmedier et al., 1974) und 50 % unter körperlicher Belastung (Havel et al., 1967). Es wird folglich nur ein Teil der mobilisierten FFS direkt oxidiert. Für diese überschießende FFS-Mobilisation fand man erst durch neuere Untersuchungen eine physiologische Erklärung: sogenannte Substratzyklen sind wichtig für die metabolische Regulation von Substratfluxen (Newsholme and Crabtree, 1976, Abb. 2). Endogene Triglyceridpools stehen über den TG-FFS-Substratzyklus mit intrazellulären FFS im Gleichgewicht. Dadurch entsteht eine Pufferwirkung, die hohe FFS-Konzentrationen vermeidet. Ein Substratzyklus wird charakterisiert durch zwei verschieden große und einander entgegengerichtete Metabolitfluxe zwischen zwei Substraten. Man kann einen Nettoflux (FFS-Freisetzung) und einen cyclischen Flux (FFS-Reveresterung) unterscheiden. Dieses regulatorische Prinzip ist für die FFS-Utilisation so wichtig, daß FFS auch unter Belastung (Havel et al., 1967) und unter hypocalorischen Bedingungen (Schönborn et al., 1976) trotz der energetischen Mehrbelastung überschießend mobilisiert werden. Nimmt mit steigender FFS-Plasma-Konzentration die FFS-Aufnahme der Leber zu, wird die Verwertung der hepatischen FFS verändert. Dabei nimmt der Anteil der Ketonkörperbildung zu, während die fraktionelle TG-Synthese und die FFS-Oxidation zu CO_2 und H_2O reduziert werden (Mayes, 1970).

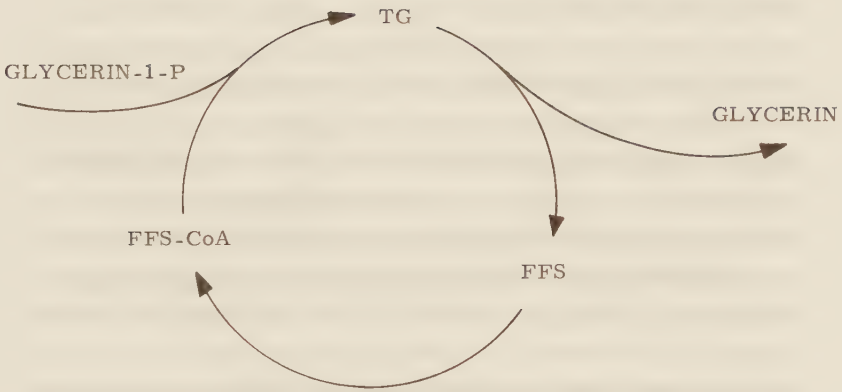


Abbildung 2: TG-FFS-Substratzyklus nach Newsholme and Crabtree (1976)

4c Ketogenese

31 % der von der Leber aufgenommenen FFS werden als Ketonkörper abgegeben. Acetacetat, ß-Hydroxybutyrat und Aceton werden zusammen als Ketonkörper bezeichnet. Die Ketonkörperbildung steht in einer engen Beziehung zum Fettstoffwechsel und zweigt vom normalen FFS-Abbau auf der Stufe des Acetacetyl-CoA ab. (MacKay, 1940; Lynen und Ochoa, 1953). Durch Anlagerung eines Moleküls Acetyl-CoA an Acetacetyl-CoA kann über das Zwischenprodukt ß-Hydroxy-ß-Methyl-glutaryl-CoA Acetacetat gebildet werden (Lynen et al., 1958). Acetacetat kann weiter durch die ß-Hydroxybutyratdehydrogenase zu ß-Hydroxybutyrat reduziert werden. Durch spontane Decarboxylierung entsteht aus Acetacetat Aceton. Eine vermehrte Ketonkörperbildung findet man bei Kohlenhydratmangel (Hungerzuständen)(Hirschfeld, 1895) und auch beim Diabetes mellitus als Folge einer Glucoseverwertungsstörung.

Die Leber selbst ist nicht in der Lage, Ketonkörper zu verwerten. Für die Oxidation von Ketonkörpern muß Acetacetat zu Acetacetyl-CoA aktiviert werden und zwar geschieht dies mittels der 3-Ketonsäure-CoA-Transferase (Stern et al., 1955). Dieses Enzym ist nur in extrahepatischen Geweben nachweisbar (Page et al., 1971). Ketonkörper gewinnen im Hungerzustand und bei Ernährung mit ketogenen Diäten an großer Bedeutung für die Energieversorgung des Körpers. Das Gehirn ist im Hungerzustand auf Ketonkörper angewiesen (Owen et al., 1967; Blackshear 1974) und kann nach 7-tägigem Fasten 80 % seines Energiebedarfs mit Ketonkörper decken (Cahill et al., 1968).
Verschiedene Mechanismen sind in der Lage, die prozentuale Verteilung der FFS auf die möglichen Stoffwechselwege in der Leber-

zelle (fraktionelle Verwertung) zu beeinflussen. So reduziert Insulin nicht nur durch seine antilipolytische Wirkung die FFS-Konzentration im Plasma, sondern inhibiert auch den Transport von Acylderivaten durch die Mitochondrienmembran (McGarry und Foster, 1972). Auch die Glucocorticoide haben eine antiketogene Wirkung (Shafrir, 1976). Glucagon dagegen wirkt ketogen (Schade und Eaton, 1975). Schließlich ändern auch diätetische Maßnahmen die fraktionelle Verwertung hepatischer FFS.

5. LEBERCIRRHOSE UND FFS-STOFFWECHSEL

Der Name Cirrhose ("Kirrhos" = orange-gelb) wurde erstmals 1799 von Laennec geprägt. Pathologisch-anatomisch findet man bei der Lebercirrhose einen bindegewebigen Umbau des Organs mit Zerstörung der normalen Läppchenarchitektur durch eine entzündliche Fibrose mit Ausbildung knotiger Regeneratbezirke des Parenchyms. Außerdem kommt es zu einer Störung der intrahepatischen Blutzirkulation. Die Ätiologie der Lebercirrhose ist uneinheitlich. Folgende Ursachen können in Frage kommen: Virushepatitis, chronisch toxische Schädigung (insbesondere Alkohol), Erkrankungen der Gallenwege, Speicherkrankheiten (Hämochromatose, Morbus Wilson) und Eiweißmangelernährung. Kann die Ursache der Erkrankung nicht geklärt werden, spricht man von einer kryptogenen Lebercirrhose. Morphologisch erfolgt die Einteilung in drei Gruppen: portale, postnekrotische und biliäre Cirrhose.
Die ausgeprägten morphologischen Veränderungen bei der Lebercirrhose lassen annehmen, daß es mit dem Rückgang der Parenchymmasse auch zu Rückwirkungen auf die Funktionen der Leber kommt, die sie als zentrales Stoffwechselorgan inne hat. Man sollte deshalb bei der Lebercirrhose mit dem Auftreten von Stoff-

wechselstörungen rechnen. Tatsächlich fanden Creutzfeld et al. (1970) eine Koinzidenz zwischen Lebercirrhose und Diabetes mellitus und führten diese Störung des Kohlenhydratstoffwechsels ursächlich auf die Lebercirrhose zurück. Damit war die frühere Vorstellung, daß der Diabetes mellitus ebenfalls ein Faktor in der Ätiologie der Lebercirrhose sei, nicht mehr aufrecht zu erhalten. Bei seinen Untersuchungen konnten Creutzfeld et al. (1970) zeigen, daß über die Hälfte der Patienten mit Lebercirrhose einen pathologischen Glucosetoleranztest aufwiesen und mehr als 10 % hatten bereits einen manifesten Diabetes mellitus. Unser Interesse bei den vorliegenden Untersuchungen galt nun der Frage, inwieweit es bei der Lebercirrhose auch zu Veränderungen im FFS-Stoffwechsel kommt.

Sowohl Kopetz et al. (1965) als auch Stormont et al. (1961) beobachteten erhöhte FFS-Konzentrationen im Plasma von Lebercirrhotikern. Dies wurde mit einer Reduktion der hepatischen FFS-Reveresterung erklärt (Sandhofer et al., 1968), da der FFS-Nettotransport und damit die FFS-Freisetzung nicht erhöht waren. Beim i.v. Glucosetoleranztest fielen die FFS- und Glycerinkonzentrationen im Plasma bei Patienten mit Lebercirrhose teils rascher ab, als bei Stoffwechselgesunden (Creutzfeld et al., 1970; Felber et al., 1967; Kopetz et al., 1965). Somit ergab sich kein Anhalt für eine verminderte antilipolytische Insulinwirkung auf das Fettgewebe (Creutzfeld et al., 1974). Bei dieser Deutung wurde nicht berücksichtigt, daß FFS in vitro in Abhängigkeit von der Glucose- und Insulinkonzentration reverestert werden (Steinberg und Vaughan, 1965), denn bei Lebercirrhose sind als Folge der Glucoseintoleranz die Insulin- und Glucoseplasmaspiegel häufig erhöht (Megyesi et al., 1967). Deshalb kann eine Störung der FFS-Clearance-Mechanismen möglicherweise durch die gesteigerten Konzentrationen von

Glucose und Insulin im intravenösen Glucosetoleranztest maskiert werden. Eine Glucoseintoleranz findet sich bei 58 - 100 % der Patienten mit Lebercirrhose (Hed, 1958; Justin-Besancon et al., 1966). Als Ursache der Glucoseintoleranz diskutiert man:

- Reduktion des Leberparenchyms (Pachmann, 1940)
- Erhöhte portovenöse Shuntbildung (Dèbry und Charles 1965)
- Verminderte Insulinwirksamkeit an der Leber (Samols und Holdsworth, 1968)
- Diätetischer Diabetes mellitus

Die Glucoseintoleranz besteht, obwohl die basale und glucoseinduzierte Insulinkonzentration im Plasma erhöht sind (Megyesi et al., 1967). Es liegt daher bei Lebercirrhose eine Insulinresistenz vor, die primär hepatisch aber auch extrahepatisch bedingt sein kann. Durch die verminderte Parenchymmasse könnte die Zahl der hepatischen Insulinrezeptoren reduziert sein, so daß ein Insulinsignal nicht mehr ausreichend beantwortet werden kann. Glucose und Insulin könnten auch durch portovenöse Shunts das funktionsfähige Leberparenchym umgehen. Schließlich könnte auch der Hyperinsulinismus selbst die Ursache der Glucoseintoleranz sein, weil die Insulinrezeptorbindung durch die negative Kooperativität bei hohen Insulinkonzentrationen vermindert werden könnte (Roth et al., 1975). Die Ursache des Hyperinsulinismus ist bei der Lebercirrhose in einem verminderten Insulinabbau zu sehen. Johnston, Alberti and Wright bestimmten 1976 gleichzeitig C-Peptid und Insulin. C-Peptid wird mit Insulin in einem molaren Verhältnis von 1 :1 sezerniert, aber im Gegensatz zum Insulin nicht hepatisch abgebaut. Da das molare Insulin/C-Peptid-Verhältnis bei Lebercirrhose gesteigert ist, läßt sich ein verminderter Insulinabbau folgern. Auch an einer extrahepatischen Insulinresistenz bei Lebercirrhose besteht kein Zweifel. Die FFS-Konzentration im Plasma ist erhöht (Stormont et al., 1961), ebenso wie die Plasmakonzentrationen von Glucagon (Sherwin et al., 1974),

STH (Owens et al., 1973) und von ungebundenen 11-Hydroxycorticosterioden (McCann und Fulton, 1975). Diese Hormone sind Gegenspieler des Insulins und erklären die extrahepatische Insulinresistenz, außerdem erhöhen sie durch ihre lipolytischen Eigenschaften die Plasma-FFS-Konzentrationen.

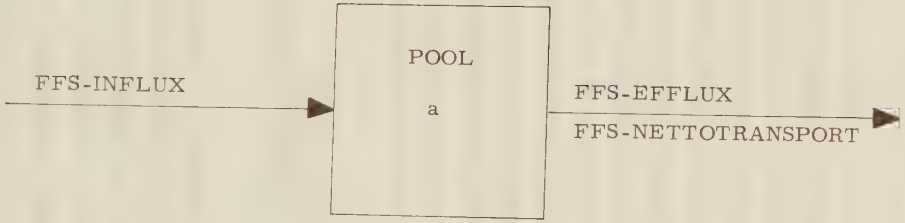
III. MÖGLICHKEITEN ZUR ANALYSE KINETISCHER FFS-PARAMETER: DAS 1- UND 2-KOMPARTIMENT-MODELL

1. DAS 1-KOMPARTIMENT-MODELL (Abb. 3)

Dieses Modell wurde von Armstrong et al. (1961) entwickelt und dient der quantitativen Beschreibung der FFS-Transporte vom Speicherorgan (Fettgewebe) zu den Geweben mit FFS-Utilisation. Das Modell nimmt für die FFS einen extrazellulären Verteilungsraum an, der mit FFS direkt aus dem Fettgewebe gespeist wird, und welche dann weiter zu den Organen mit FFS-Utilisation transportiert werden. Wenn der FFS-Influx aus dem Speicherorgan gleich dem FFS-Efflux zu den Organen ist (= Bedingungen für steady state), kann der FFS-Nettotransport bestimmt werden. Hierzu wird eine markierte repräsentative FFS wie Palmitat, gebunden an Humanalbumin, konstant infundiert und nach Erreichen von steady state Bedingungen kann aus der spezifischen Aktivität der FFS im Plasma und der pro Zeiteinheit infundierten Tracer-FFS der FFS-Nettotransport nach folgender Gleichung berechnet werden:

$$(1) \quad \text{FFS-Nettotransport} = \frac{1 - {}^{14}\text{C-Palmitat-Influx (dpm/min)}}{\text{FFS-S.A. (dpm/mMol)}}$$

Vorteile dieser Methode sind die einfache Versuchsdurchführung und Berechnung sowie die Möglichkeit steady state Kontrollen durchzuführen. Als Nachteil ist anzusehen, daß aus der FFS-S.A. im steady state nur der Nettotransport ermittelt werden kann. Um die notwendigen steady state Bedingungen schnell zu erreichen, wird mit Infusionsbeginn eine Bolus-Injektion des Tracers vorgenommen. Als Bolusinjektion wird das 10fache des pro Minute infundierten Tracers eingesetzt.



$$\text{FFS-Nettotransport (mMol/min)} = \frac{1\text{-}^{14}\text{C-Palmitat-Influx (dpm/min)}}{\text{FFS-S.A. (dpm/mMol)}}$$

Abbildung 3: Das 1-Kompartiment-Modell

2. DAS 2-KOMPARTIMENT-MODELL (Abb. 4)

Bei diesem Modell ist der Abfall der FFS-S.A. nach Stop einer konstanten Tracer-Infusion oder nach Bolus-Injektion Grundlage der mathematischen Analyse. Malmendier et al. konnten 1974 zeigen, daß der FFS-S.A.-Abfall im Plasma bei einer Beobachtungsdauer über 24 Stunden mathematisch mit der Summe von 3 e-Funktionen beschrieben werden kann. Beträgt die Beobachtungszeit nur 120 - 180 Minuten läßt sich dieser Abfall mit der Summe von nur 2 e-Funktionen analysieren (Eaton et al., 1969) und daraus wiederum lassen sich die Transportkonstanten berechnen. Das Modell unterscheidet die Kompartimente a und b. Das Kompartiment a ist größer als der Plasmaverteilungsraum. Das Kompartiment b stellt eine kinetische Größe dar, die durch die Summe der Stoffwechselvorgänge gekennzeichnet ist, die einen austauschenden FFS-Transport zwischen a und b bewirken. Anatomisch sind wahrscheinlich Teile des Extra- und Intrazellulärraumes, sowie das Lymphsystem beteiligt. Der Verteilungsraum des Plasmas und möglicherweise auch extravasale Bereiche der Leber und der Milz stellen das Kompartiment a dar. Die Konzeption dieses 2-Kompartiment-Modelles geht auf Skinner et al. (1959) zurück.

Der FFS-Stoffwechsel wird durch die Kompartimente a und b mit den dazugehörigen Poolgrößen Q_a, Q_b und den Verteilungsräumen V_a, V_b charakterisiert. Zwischen den Kompartimenten a und b besteht ein reversibler, austauschender FFS-Transport F_{ba} und F_{ab}. F_{oa} ist der FFS-Nettotransport im steady state und beschreibt den irreversiblen FFS-Efflux aus dem Kompartiment a. Der FFS-Gesamttransport setzt sich aus irreversiblem FFS-Transport F_{oa} und reversiblem Transport F_{ba} zusammen.

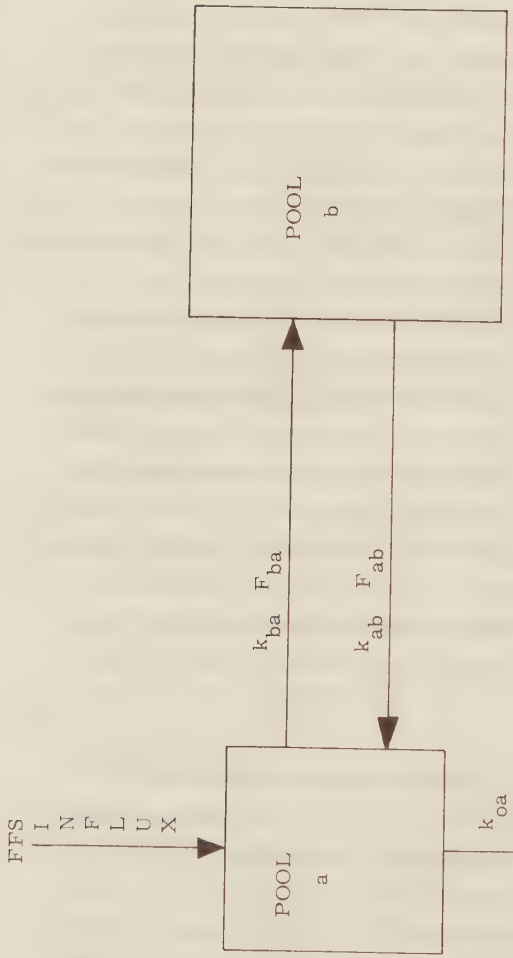


Abbildung 4: Das 2-Kompartiment-Modell

Das 2-Kompartiment-Modell fand am Menschen bisher Anwendung bei Stoffwechselgesunden (Eaton et al., 1969), bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie (Eaton et al., 1969; Kissebah et al., 1974) und an diabetischen Patienten (Kissebah et al., 1974). Angaben über Poolgrößen und Verteilungsräume der FFS lagen bisher nicht vor, oder wurden unter Annahme eines FFS-Verteilungsraumes von 41,3 ml/kg Körpergewicht bestimmt (Eaton et al., 1969) und damit dem Plasmavolumen gleichgesetzt. Tatsächlich ist aber der FFS-Verteilungsraum des Kompartimentes a bei Stoffwechselgesunden um den Faktor 1,8 größer als der Plasmaverteilungsraum (Malmendier et al., 1974). In den vorliegenden Untersuchungen wird der FFS-Verteilungsraum experimentell bestimmt und zum Vergleich, dem Plasmavolumen mit 41,3 ml/kg Körpergewicht gleichgesetzt.

Die Anwendung des 2-Kompartiment-Modells ist nur dann möglich, wenn zum Pool b kein anderer Zufluß als über Pool a besteht. Dies kann man nach Langzeitversuchen von Kissebah et al. (1974) als wahrscheinlich ansehen, weil die FFS-S.A. im Lymphsystem, das zum Kompartiment b gehört, identisch mit der FFS-S.A. im Plasma war.
Das 1- und 2-Kompartiment-Modell lassen sich kombiniert anwenden. Hierzu wird 1-^{14}C-Palmitat über 60 Minuten konstant infundiert, so daß sich die FFS-S.A. steady state Bedingungen nähert (Dole, 1956; Kissebah et al., 1974). Anschließend kann der Abfall der FFS-S.A. nach Stop der Tracerinfusion über weitere 120 Minuten verfolgt werden (Abb. 5). Dieser Beobachtungszeitraum erscheint ausreichend, weil die t/2 für den reversiblen austauschenden Transport bei 20 Minuten und die für den irreversiblen Transport bei 3 Minuten liegt. Es lassen sich somit der FFS-Nettotransport und die Transportkonstanten ermitteln.

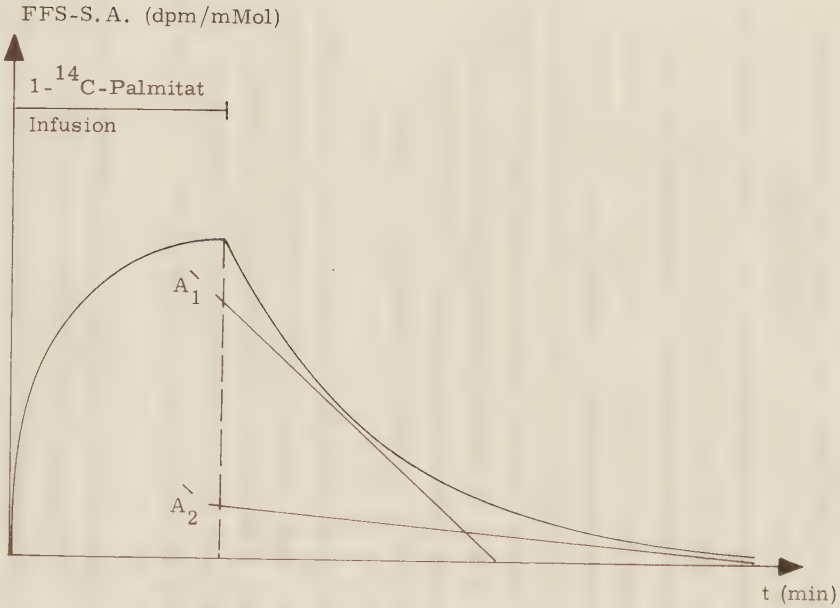


Abbildung 5: Qualitative Änderung der FFS-S.A. in Abhängigkeit von der Zeit während und nach Stop der Infusion von 1-^{14}C-Palmitat.

Der Abfall der FFS-S.A. kann mit dem "Decay-2-Modell" auf dem Kleincomputer Wang 700 nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt werden.

$$(2) \quad \text{FFS-S.A.} = A'_1 \cdot e^{-g_1 \cdot t} + A'_2 \cdot e^{-g_2 \cdot t}$$

Diese Gleichung gilt unter den Bedingungen einer Bolus-Injektion. Wird der FFS-S.A. -Abfall nach Stop einer konstanten Tracer-Infusion ermittelt, ist eine Umformung der Koeffizienten A'_1 und A'_2 notwendig, denn bei einer konstanten Tracer-Infusion kommt es zu einer zunehmenden Markierung der Kompartimente a und b, daher nehmen markierte FFS, welche aus dem Kompartiment b nach a rezirkulieren, Einfluß auf den Kurvenverlauf. Die Umformung erfolgt nach folgenden Gleichungen (Loo und Riegelman, 1970):

$$(3) \quad A_1 = \frac{A'_1 \cdot g_1 \cdot T}{1 - e^{-g_1 \cdot T}} \; ; \quad A_2 = \frac{A'_2 \cdot g_2 \cdot T}{1 - e^{-g_2 \cdot T}}$$

(T = Dauer der Tracer-Infusion)

Auf diese Weise erhalten wir die Größen A_1, A_2, die unabhängig von der Infusionszeit sind (Loo und Riegelman, 1970). Einsetzen von A_1 und A_2 in Gleichung 2 ergibt:

$$(4) \quad \text{FFS-S.A.} = A_1 \cdot e^{-g_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-g_2 \cdot t}$$

Um die FFS-Transportkonstanten zu berechnen, muß diese Gleichung normalisiert werden, d.h. die Summe von A_1 und A_2 soll zum Zeitpunkt t = 0, an dem die 1-^{14}C-Palmitat-Infusion gestoppt wird, 1 ergeben

(Shipley und Clark, 1972). Diese Normalisierung wird über die folgenden Gleichungen vorgenommen:

$$(5) \quad H_1 = \frac{A_1}{A_1 + A_2}, \qquad H_2 = \frac{A_2}{A_1 + A_2}$$

Es ergibt sich somit:

$$(6) \quad \text{FFS-S.A.} = H_1 \cdot e^{-g_1 \cdot t} + H_2 \cdot e^{-g_2 \cdot t}$$

Die Ableitungen für die Transportkonstanten (k), den Transport (F), die Poolgrößen (Q) und die Verteilungsräume (V) ermöglichen die weiteren Gleichungen (7 - 20) (Shipley und Clark, 1972). Der erste Buchstabe nach k bzw. F gibt die Richtung, der zweite den Ausgang des Transportprozesses an. Zwei gleiche Buchstaben kennzeichnen die Gesamtheit der Prozesse, die von einem Pool wegführen.

$$(7) \quad k_{aa} = H_1 \cdot g_1 + H_2 \cdot g_2$$

$$(8) \quad k_{bb} = g_1 + g_2 - k_{aa}$$

$$(9) \quad k_{ab} = k_{bb}$$

$$(10) \quad k_{ba} = \frac{k_{aa} \cdot k_{bb} - g_1 \cdot g_2}{k_{ab}}$$

$$(11) \quad k_{oa} = k_{aa} - k_{ba}$$

Multipliziert man die Transportkonstanten (k) mit dem jeweiligen Pool (Q), so erhält man die Transportraten (F).

(12) $$F_{aa} = k_{aa} \cdot Q_a$$

(13) $$F_{oa} = k_{oa} \cdot Q_a$$

(14) $$F_{ba} = k_{ba} \cdot Q_a$$

(15) $$F_{ab} = F_{ba}$$

Setzt man voraus, daß der Transport F_{ab} gleich dem Transport F_{ba} ist, läßt sich Q_b errechnen:

(16) $$Q_b = \frac{F_{ab}}{k_{ab}}$$

Der FFS-Nettotransport F_{oa} läßt sich mittels des 1-Kompartiment-Modells bestimmen (Gleichung 1). Die dazugehörige Transportkonstante k_{oa} kann im 2-Kompartiment-Modell ermittelt werden. Eine kombinierte Anwendung beider Modelle ermöglicht so die Berechnung der Poolgröße a (Q_a).

(17) $$Q_a = \frac{F_{oa}}{k_{oa}}$$

Dividiert man den ln 2 durch die entsprechende Transportkonstante erhält man die Halbwertszeit t/2 (Eaton et al., 1969).

(18) $$t/2 = \frac{\ln 2}{k}$$

Die Verteilungsräume lassen sich, setzt man eine homogene FFS-Konzentration der Kompartimente a und b voraus, wie folgt berechnen:

(29) $$V_a = \frac{Q_a}{\text{FFS-Konzentration}}$$

$$V_b = \frac{Q_b}{\text{FFS-Konzentration}}$$

IV. VERSUCHSABLAUF

1. UNTERSUCHUNG DES FFS-TRANSPORTES (Abb. 6)

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum März bis Oktober 1975 an Patienten mit histologisch gesicherter kompensierter Lebercirrhose, unabhängig von deren Ätiologie, durchgeführt (Tab. 1). Die Patienten befanden sich zur stationären Behandlung in der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg und wurden eukalorisch ernährt (40 % Kohlenhydrate, 40 % Fett, 20 % Eiweiß). Am Vortag der Untersuchung erfolgte die letzte Nahrungsaufnahme um 17.00 Uhr. Am Morgen des Untersuchungstages wurde, immer zur gleichen Zeit (7.30 Uhr), bei dem jeweiligen Probanden eine flexible venöse Kanüle (Abbocath-T i.v. Catheter) sowohl am rechten wie am linken Arm angelegt. Die eine Kanüle diente der Entnahme von Blutproben, über die andere wurde der Tracer 1-^{14}C-Palmitat, komplex gebunden an Humanalbumin, konstant über 60 Minuten mittels einer Infusionspumpe infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 0,88 ml/min. . Vor Infusionsbeginn wurde eine Bolusdosis der Tracerlösung (8,8 ml) intravenös verabreicht, um auf diese Weise schneller steady state Bedingungen zu erreichen. Die Kanüle zur Blutentnahme wurde durch Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung über den Zeitraum des Versuches offen gehalten. Um dabei möglicherweise auftretende Verdünnungseffekte bei der Blutentnahme zu vermeiden, wurden die ersten 3 ml reinjiziert. Blutentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten: 0, 5, 20, 30, 40, 50, 60, 61, 63, 65, 67, 69, 70, 80, 90, 105, 120, 140, 170 und 180 min nach Infusionsbeginn. Die durch Eis gekühlten Proben wurden zentrifugiert, anschließend teils tiefgefroren oder zum Teil zur Bestimmung der S.A. der FFS und TG direkt weiterverarbeitet. Zusätzlich wurde ein intravenöser Glucosetoleranztest durchgeführt. Hierzu wurde den Probanden 0,33 g Glucose pro kg Körpergewicht intravenös gespritzt. Nach 10, 20, 30, 40 und 60 min

wurde Blut entnommen und jeweils die Konzentration der Glucose und des Insulins im Serum bestimmt.

2. UNTERSUCHUNG DER FFS-OXIDATION (Abb. 7)

Um die FFS-Oxidation bestimmen zu können, wurde in Abänderung zur Versuchsdurchführung 1, der Tracer 1-^{14}C-Palmitat komplex gebunden an Albumin konstant über 8 Stunden infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 88 µl/min. . Vor Infusionsbeginn wurde eine Bolusinjektion mit der Tracerlösung verabreicht (10 x 88 µl). Stündlich wurden FFS-S.A. und CO_2-S.A. bestimmt. Hierzu erfolgten Blutabnahmen zu den Zeitpunkten 0, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 und 480 min nach Infusionsbeginn. Die eisgekühlten Blutproben wurden sofort zentrifugiert, das Serum teils anschließend gleich analysiert und zum Teil für weitere Bestimmungen tiefgefroren. FFS wurden titrimetrisch (Trout et al., 1960) und gaschromatographisch bestimmt. Die FFS-S.A. wurde modifiziert nach Havel et al. (1963) ermittelt.
Zur Bestimmung der CO_2-S.A. wurde die Exspirationsluft stündlich jeweils über einen Zeitraum von 5 Minuten in Douglassäcken aufgefangen und unmittelbar danach zur CO_2-Absorption in Waschflaschen mit Natronlauge geleitet und schließlich als Natriumbicarbonat titrimetrisch erfaßt. Die Zerfallsrate wurde im Flüssigkeitsszintilationszähler ermittelt.
Zur Bestimmung der 0_2-Aufnahme und der CO_2-Abgabe wurde über den Kopf des Patienten eine Plastikhaube gestülpt, durch welche eine konstante Menge von 50 Liter Raumluft pro Minute geleitet wurde. Die Haube ist an einem Meßschrank der Fa. Hartmann und Braun, Frankfurt ("Uras MT", "Oxytest S") angeschlossen, der die O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe des Patienten registriert und digital ausdruckt.
Zusätzlich wurde, wie unter 1, ein intravenöser Glucosetoleranztest durchgeführt.

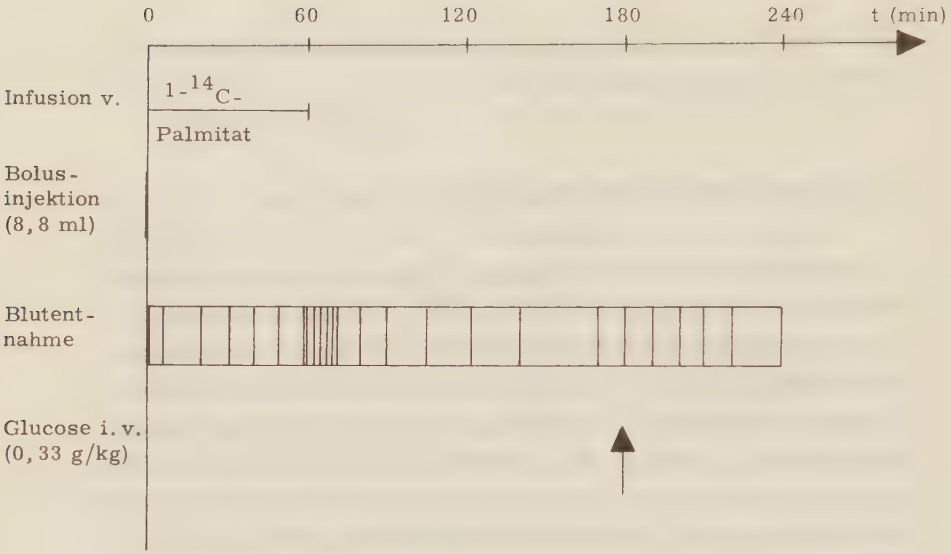


Abbildung 6: Versuchsablauf zur Bestimmung kinetischer Parameter im FFS-Stoffwechsel

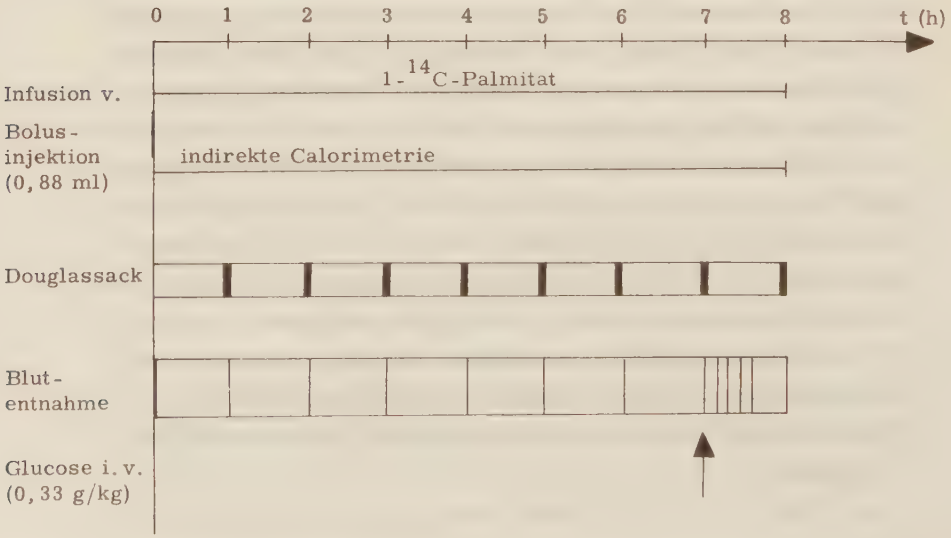


Abbildung 7: Versuchsablauf zur Untersuchung der FFS-Oxidation

V. ANALYTISCHE METHODEN

1. EXTRAKTION VON SERUMLIPIDEN (Dole et al., 1956)

a. Lösungen:

Extraktionsgemisch: 1 Volumenanteil 1 n H_2SO_4
10 Volumenanteile n-Heptan
40 Volumenanteile Iso-Propanol

b. Verfahren:

In ein Glas 0 pipettiert man 1 ml Serum und 5 ml Extraktionsgemisch, es wird 1 Minute geschüttelt (Vortex). Jetzt gibt man 2 ml aqua bidest. und 3 ml n-Heptan hinzu, 1 Minute schütteln. 3 ml der überstehenden Lösung (Heptanphase) von Glas 0 in Glas 1 überführen

2. TRENNUNG DER FREIEN FETTSÄUREN VON DEN TRIGLYCERIDEN, CHOLESTERIN UND PHOSPHOLIPIDEN (Havel et al., 1963)

a. Lösungen:

Aqua bidest.
6 n Salzsäure (HCl)
0,5 n äthanolische Natronlauge

b. Verfahren:

3 ml 0,5 n äthanolische Natronlauge in das Glas 1 hinzufügen und 1 Minute schütteln. Die Heptanphase von Glas 1 abheben und in Glas 2 überführen. In Glas 1 3ml Heptan, in Glas 2 3 ml 0,5 normale NaOH pipettieren und beide Gläser 1 Minute schütteln. Die Heptanphase von Glas 2 wird in Glas 4, die von Glas 1 in Glas 3 überführt. Die äthanolische NaOH-Phase von Glas 2 dem Glas 3 hinzufügen,

Glas 3 1 Minute schütteln, anschließend die Heptanphase abpipettieren und in Glas 4 geben. Die äthanolische NaOH-Phase von Glas 3 wird nun in Glas 1 überführt. Zwecks Extraktion der FFS wird die alkalische Lösung von Glas 1 mit 1 ml 6 n HCl versetzt und einmal mit 6 ml Heptan ausgeschüttelt. Hierbei gelingt es, 99 % der FFS zu extrahieren.

Qualitätskontrolle:

a. Trennung: 0,9 ml Serum werden mit 100 µl der Infusionslösung gemischt und gemäß dem genannten Verfahren bearbeitet. 99,44 % der markierten FFS erscheinen in der äthanolischen NaOH-Phase (Variationskoeffizient 0,37%). Eine gaschromatographische Analyse bestätigt die ausreichende Trennung der FFS.

b. Wiederfindung: Die in das Trennungsverfahren eingesetzten FFS werden zu 81,1 % wiedergefunden (Variationskoeffizient 11,4 %).

3. ZÄHLVORGANG DER RADIOAKTIV MARKIERTEN PROBEN

a. Zählung der radioaktiv markierten FFS: 3 ml der Heptanphase von Glas 1 mit den extrahierten FFS werden zusammen mit 10 ml Instagel in Szintillationsgläser überführt und gut gemischt. Es erfolgt Auszählung im Flüssigkeitsszintillationsspectrometer bis zu einem Variationskoeffizienten von 1 %. 0-Serum und Infusionslösung werden entsprechend analysiert und auf diese Weise der Background-Wert und die Bezugsgröße ermittelt. Da die A.E.S.-Ratio von Infusionslösung, 0-Serum und Proben statistisch einheitlich waren, brauchen die dpm aus methodischen Gründen nicht bestimmt werden.

b. Auszählung der radioaktiv markierten TG: 3 ml aus Glas 4, welches die TG in Heptan gelöst enthält, werden in Szintillationsgläser pipettiert, 10 ml Instagel hinzugefügt und gut gemischt. Es erfolgt nun Auszählung im Flüssigkeitsszintillationsspectrometer in der unter 3a angegebenen Weise, wobei auch 0-Serum und Infusionslösung analysiert werden.

4. TITRIMETRISCHE BESTIMMUNG DER FFS (nach Dole und Meinertz, modifiziert nach Trout et al., 1960)

Lösungen: 0,001 n Palmitinsäure-Standard
Indikator (nach Söling): 25 mg Thymolblau und 25 mg Kresolrot, gelöst in 20 ml Äthanol, mit Heptan ad 40 ml aufgefüllt und vor Gebrauch gefiltert.
0,009 n äthanolische NaOH-Lösung
Heptan
Extraktionsgemisch (vgl. V/1)
Aqua bidest.

Bestimmung:
5 ml Extraktionsgemisch zu 1 ml Serum geben und 1 Minute schütteln (Vortex), anschließend 2 ml aqua bidest. und 3 ml Heptan hinzufügen, erneut 1 Minute schütteln. Zur Phasentrennung 5 Minuten abwarten. Beim Leerwert wird statt 1 ml Serum 1 ml aqua bidest., beim Standard anstelle von 3 ml Heptan 3 ml Palmitinsäure-Standard eingesetzt.
3 ml der Heptanphase in ein spitzes Zentrifugenglas pipettieren, mit 0,05% H_2SO_4 5 Minuten lang schütteln und danach 5 Minuten bei 300 g zentrifugieren. Nach Phasentrennung hebt man 3 ml der Heptanphase ab, gibt 0,1 ml Indikatorlösung hinzu und titriert mit 0,009 n äthanolischer NaOH-Lösung unter N_2-Durchströmung.

Berechnung:

$$\text{Normalität der FFS } (\mu\text{Mol/ml}) = \frac{\text{ml NaOH-Verbrauch d. Probe}}{\text{ml NaOH-Verbrauch d. Stand.}} \cdot \text{Normalität d. Palmitins.} \cdot 3$$

Der Korrekturfaktor des Standards und der Leerwerte müssen mitberücksichtigt werden.

5. GASCHROMATOGRAPHISCHE BESTIMMUNG DER FFS

FFS werden wie unter V/1 isoliert, die Heptanphase wird verdampft und eine gaschromatographische FFS-Bestimmung angeschlossen.

Hierbei werden folgende Fettsäuren erfaßt: Palmitinsäure ($C_{16:0}$), Stearinsäure ($C_{18:0}$), Ölsäure ($C_{18:1}$), Linolsäure ($C_{18:2}$) und Behensäure ($C_{22:0}$).

a. Herstellung der Fettsäuremethylester

Zu den getrockneten Proben gibt man je 2 ml BF_3/CH_3OH-Reagenz, erhitzt das Gemisch 2 Minuten im kochenden Wasserbad und führt es anschließend mit 30 ml eines 40 - 60%igen Petroläthers in einen Scheidetrichter über. 30 ml aqua bidest. zugeben und 5 Minuten kräftig schütteln. Nach Phasentrennung wird die wässrige Methanolschicht abgetrennt und verworfen. Die Petrolätherschicht wird exakt abgetrennt, getrocknet und unter einem verminderten Druck von 12 Torr entfernt. Der Rückstand wird in Hexan aufgelöst und 5 ml davon werden für die gaschromatographische Analyse eingesetzt.

b. Herstellung des Veresterungsreagenzes

BF_3 wird solange unter Eiskühlung in 200 ml CH_3OH eingeleitet bis 25 g BF_3 vom CH_3OH aufgenommen sind. Das Einleiten von BF_3 soll gerade so dosiert sein, daß keine weißen Nebel aus dem Kolben aufsteigen. Das Reagenz hält sich bis zu 4 Monaten.

c. Gaschromatographie

Gerät: 5750 (Hewlett-Packard);
Trennsäule: 6 Fuß, 1/4 Zoll i.D.;
Träger: Diatopost S, 80 - 100 mesh;
Flüssige Phase: 6 % DEG-S;
Gase: He (52 ml/min); H_2:0,6 kp/cm^2; Luft: 2,4 kp/cm^2
Temperatur: 160 - 190°C programmiert (6°C/min)
Auswertung: Höhe · Halbwertsbreite

Die Variationskoeffizienten betrugen: C_{16} 4,2%; C_{18} 5%; $C_{18:1}$ 6,1%; $C_{18:2}$ 6,1%; C_{22} 5,5%. *

6. CO_2-TITRATION UND BESTIMMUNG DER CO_2-S.A.

Während der Untersuchungen wurden von den Patienten stündlich Exspirationsluft jeweils über einen Zeitraum von 5 Minuten in Douglassäcken (Volumen 20 Liter) aufgefangen und unmittelbar anschließend über Waschflaschen mit 250 ml 2 n NaOH geleitet. Dabei wurden praktisch 100% des CO_2 absorbiert (zu Beginn der Versuchsreihe wurden drei Waschflaschen hintereinander geschaltet angeordnet. Bereits in der 2. Waschflasche war kein CO_2 mehr nachweisbar).

a. Titrimetrische Bestimmung des Gesamt-CO_2

4 ml der 2 n NaOH werden eingesetzt. Die Proben müssen ständig, auch während des Titrationsvorganges, auf einer Temperatur von 0^oC zur Reduktion des CO_2-Dampfdruckes gehalten werden. Man titriert deshalb unter Eiskühlung. Im stark alkalischen Milieu der 2 n NaOH-Lösung liegt das gesamte CO_2 als Na_2CO_3 (Natriumcarbonat) vor. Die Titration wird erst durchgeführt, wenn 50 % des Na_2CO_3 in $NaHCO_3$ übergeführt sind. Dies ist bei pH-Wert von 8,3 der Fall (pK_s-Wert). Bei Senkung des ph-Wertes um eine Einheit werden 99 % des Carbonats in Bicarbonat umgewandelt. Somit liegt am Endpunkt der Titration bei ph 3,3 nur noch 0,0001% Na_2CO_3 vor. Es wird jeweils die Menge an 0,1 n HCl registriert, welche notwendig ist, um

---

* Dank an Herrn Priv. Doz.Dr. G. Peter für die gaschromatographische FFS-Bestimmung (Peter et al., 1970).

von pH 8,3 den Titrationsendpunkt pH 3,3 zu erreichen. Außerdem wird jeweils ein Leerwert mit titriert.

Berechnung:

Um auf den wirklichen Säureverbrauch zu kommen, muß man vom Säureverbrauch der Probe, denjenigen für den Leerwert substrahieren. Da man eine 4 ml Probe aus 250 ml nimmt, muß mit dem Faktor 62,5 multipliziert werden, um so den Verbrauch für die 250 ml zu erhalten (Volumenfaktor 62,5).

$$\text{Gesamt-}CO_2\text{-Produktion (mäqu./min)} = \frac{\text{mäqu (titriert} \cdot 62,5 \cdot 60}{\text{Atmungszeit (sec)}}$$

b. Bestimmung des $^{14}CO_2$ und Berechnungen zur FFS-Oxidation

0,5 ml der 2 n NaOH-Lösung, in welcher sich das CO_2 befindet, werden in ein Szintillationsgläschen zusammen mit 10 ml Instagel pipettiert und mit 1 ml 1 n HCl neutralisiert. Dies dient dem Löslichmachen im Instagel. Die Proben werden im Flüssigkeitsszintillationsspectrometer ausgezählt. Um die wirkliche Anzahl der "counts" zu erhalten, müssen von den "counts" der Probe die des Leerwertes (= 26) abgezogen werden. Das radioaktiv markierte CO_2, welches pro Minute ausgeatmet wird, berechnet sich folgendermaßen:

$$^{14}CO_2 \text{ (dpm/min)} = \frac{\text{counts} \cdot 50 \cdot 60}{\text{Atmungszeit (sec)}}$$

Es bedeuten: 500 = Volumenfaktor um die Anzahl der "counts" in 250 ml zu erhalten. 60 = Umrechnungsfaktor von Sekunden auf Minuten.

Kennt man nun die unter a. und b. ermittelten Größen, so läßt sich die spezifische Aktivität des CO_2 nach der folgenden Gleichung berechnen:

$$CO_2\text{-S.A.} = \frac{^{14}CO_2 \text{ (dpm)}}{CO_2 \text{ (mMol/ml)}}$$

Während der konstanten Infusion von 1-^{14}C-Palmitat über 8 Stunden steigt die CO_2-S.A. der Exspirationsluft exponentiell an und erreicht 450 min nach Infusionsbeginn 80 % des asymptotischen Wertes (Issekutz et al., 1968). Der asymptotische Wert der CO_2-S.A. bei $t = \infty$ repräsentiert einen Gleichgewichtszustand in welchem die CO_2-S.A. der Exspirationsluft, die CO_2-S.A. des Bicarbonatpools und die CO_2-S.A. der zellulären Oxidation identisch sind. Mit der Technik der Bolusinjektion wurde diese Methode für Glucose und Glycerin überprüft und bestätigt (Malmendier et al., 1974). Unter Annahme der genannten Substratkinetik können die folgenden Grundgrößen, welche die Fettsäuren-Oxidation charakterisieren, errechnet werden:

$$\text{Fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes} = \frac{CO_2\text{-S.A. } t = 8h \cdot CO_2\text{-Efflux}}{1\text{-}^{14}C\text{-Palmitat-Influx}}$$

$$\text{FFS-Oxidation (mMol/min)} = \frac{CO_2\text{-S.A. } t = 8h \cdot CO_2\text{-Efflux}}{FFS\text{ - S.A.}}$$

$$\text{\%Anteil der FFS am } CO_2\text{-Efflux} = \frac{CO_2\text{-S.A. } t = 8h \cdot 1700}{FFS\text{ - S.A.}}$$

Die Angaben erfolgen für die S.A. in dpm/m Mol und für den CO_2-Efflux in mMol/min. Der 1-^{14}C-Palmitat-Influx wurde auf 100 000 dpm/min und Probanden korrigiert.

Unter der Annahme eines FFS-Verteilungsraumes von 41,3 ml/kg Körpergewicht wurde der K_{FFS}-Wert wie folgt berechnet:

$$K_{FFS}(min^{-1}) = \frac{\text{FFS-Transport (mMol/min)}}{\text{FFS-Pool (mMol)}}$$

7. GLUCOSE- UND INSULINBESTIMMUNG IM PLASMA

DieGlucosebestimmung im Plasma erfolgte nach der GoD-Perid-Methode (Boehringer Mannheim).
Das Plasmainsulin wurde radioimmunologisch mittels des PHADEBAS-INSULIN-TESTS (Pharmacia AB Uppsala Schweden-Test) bestimmt. Die Durchführung erfolgte gemäß den Anweisungen des Herstellers.

8. INDIREKTE KALORIMETRIE

Die Gasanalysen der Ausatmungsluft wurden mit dem CO_2-O_2-Meß-schrank der Firma Hartmann & Braun (Frankfurt/Main) ausgeführt. Über den Kopf des Probanden wird eine Plastikhaube gestülpt, durch die konstant 50 l Luft (Expirations- und Raumluft) pro Minute angesaugt wird. Das Gas passiert einen Mischbehälter und wird anschließend dem O_2-Analysator Oxytest und dem CO_2-Analysator Uras MT zugeleitet. Die Meßdaten werden mit einem Punktschreiber registriert, zusätzlich integriert und als 1 Minutenwert digital ausgedruckt. Lufttemperatur und Luftdruck wurden am Gerät eingestellt und die ausgegebenen Meßdaten sind bereits auf Standardbedingungen bezogen.

Nach Berechnung der CO_2- und O_2-Menge aus der Proteinoxidation läßt sich der Nicht-Protein RQ ermitteln. Nach den Tabellen von Lusk (1924) können der %-Anteil von Lipiden und Kohlenhydraten und der kalorische Wert des Sauerstoffverbrauches ermittelt werden.

VI. MATERIALIEN

1. CHEMIKALIEN

Aqua pro injectione	Ampuwa ^{R} Fresenius Bad Homburg
Alkohol absolut C_2H_5OH	p.a. Merck
Essigsäure CH_3COOH	p.a. Merck
Essigsäureäthylester	p.a. Merck
Heptan	p.a. Merck
Heparin (Liquemin 5000 ^{R})	Hoffmann la Roche AG
Humanalbumin (20 % salzarm)	Boehringer Mannheim
Hydrazyniumsulfat	p.a. Merck

Infusionslösung: Die Benzenlösung, die das 1-^{14}C-Palmitat enthält, wird unter einem Strom von N_2-Gas verdunstet. Die 1-^{14}C-Palmitinsäure bleibt in kristalliner Form zurück und wird nun in 40 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und komplex an 10 ml 20%igem Humanalbumin gebunden (Fredrickson und Gordon 1958). Diese Infusionslösung wird über einen Sartorius Membranfilter (0,2 µ) zur Entfernung bakterieller Verunreinigungen in die 50 ml-Infusionsspritze geleitet. Ein Aliquot jeder charge wird auf Pyrogenität untersucht.

Instagel	Fa. Packard (Frankfurt/Main)
Kaliumbicarbonat	p.a. Merck
Kalium-dihydrogenphosphat	p.a. Merck
di-Kalium-hydrogenphosphat-3-hydrat	p.a. Merck
tri-Kalium-hydrogenphosphat-7-hydrat	p.a. Merck
Kresolrot	Merck
Natriumchlorid	p.a. Merck

Natriumchlorid-Lösung (isotonisch, steril, pyrogenfrei)	Fresenius (Bad Homburg)
Natriumbicarbonat 5 %	p.a. Merck
Natriumhydroxid	Merck
a) Plätzchen	Merck
b) 1 n	Merck
c) 2 n	Merck
Natriumperjodat	p.a. Merck
Palmitinsäure	Serva (Feinbiochemie Heidelberg)
1-^{14}C-Palmitinsäure (S.A. 50 mCi/mMol)	Amersham Buchler (Braunschweig)
Perchlorsäure (0,6 n)	Boehringer (Mannheim)
Propanol (-2)	p.a. Merck
Salzsäure	
a) 0,1 n	p.a. Merck
b) 1 n	p.a. Merck
c) 6 n (Titrisol)	p.a. Merck
Schwefelsäure 1 n	Merck
Thymolblau	Merck
Titriplex 3	p. a. Merck
Tuluol	p.a. Merck
Test-Kombinationen:	
Glucose-GoD-Perid^{R}Methode	Boehringer (Mannheim)
Phadebas^{R}Insulin Test	Pharmacia AB Uppsala Schweden

2. GERÄTE

Cyclomixer^{R}	Clay Adams INC
Infusionspumpe: Unita I	B. Braun (Melsungen)
Infusionsspritze 50 ml Art. 5607	B. Braun (Melsungen)
Infusionsleitung	B. Braun (Melsungen)
Infusionsgerät R 71	Pfrimmer & Co. Erlangen, Pharmazeutische Werke

Membranfilter ST/PC S 12 (Porengröße 0,2 µ)	Sartorius Membranfilter GmbH (Göttingen)
Packard-Tri-carb-liquid Szintillations-Spectrometer Modell 3380	Fa. Packard (Frankfurt/Main)
Schüttler	Hetro, Denmark
ph-Meter 26	Radiometer (Kopenhagen)
Präzisions ph-Meter 391	WTB, Weilheim
Titrator 11	Radiometer (Kopenhagen)
Autoburette ABO 12	Radiometer (Kopenhagen)
Digitalphotometer 6115	Eppendorf
Uras MT, Oxytest S	Fa. Hartmann u. Braun (Frankfurt)
Kühlzentrifuge (Minifuge)	Haeraus Christ GmbH (Osterode, Harz)
Zentrifuge	Haeraus Christ GmbH (Osterode, Harz)
Zentrifuge: Sorvall-Superspeed RC 2-B	Sorvall INC
Präzisionswaage	August Sauter GK Ebingen

3. STATISTISCHE ANALYSE

Die Ergebnisse wurden statistisch im Rechenzentrum der Universität Würzburg mit dem System TR 440 der Fa. Telefunken ausgewertet. Gepaarte Werte wurden mittels des entsprechenden T-Tests verglichen. Signifikanzberechnungen zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit dem ungepaarten T-Test durchgeführt. Die wechselsinnige Beziehung gemessener Parameter wurde mit dem Spearman'schen Korrelationskoeffizienten bestimmt.

Der Abfall der spezifischen Aktivität wurde mit dem "Decay-Modell" der Wang 700 durch Analyse der kleinsten Quadrate beschrieben. Angaben erfolgten als Mittelwert $\bar{x} \pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes (SEM).

VII. ERGEBNISSE

A. Störungen des FFS-Transportes bei Lebercirrhose

Die Lebercirrhose ist metabolisch charakterisiert durch Insulinresistenz, Hyperinsulinismus und erhöhte Konzentration der Plasma-FFS. Diese erhöhte FFS-Konzentration ist mit einer Insulinresistenz des Fettgewebes erklärt worden. Unterstützend für diese Annahme ist die Tatsache, daß die Lipolyse ebenso wie die FFS-Reveresterung insulinabhängig sind. Kinetisch lassen sich die FFS-Mobilisation und die FFS-Reveresterung im 2-Kompartiment-Modell durch den FFS-Transport F_{oa} und die Transportkonstante k_{oa} beschreiben. Deshalb wurde, um diese Insulinresistenz näher charakterisieren zu können, der FFS-Stoffwechsel bei Patienten mit Lebercirrhose mittels des 2-Kompartiment-Modells untersucht, und die gewonnenen kinetischen Parameter mit denen von metabolisch gesunden Probanden verglichen.

1. KINETISCHE PARAMETER DER PLASMA-FFS UND DER PLASMA-TG BEI PATIENTEN MIT LEBERCIRRHOSE

a. Plasma-FFS: Im 2-Kompartiment-Modell ist die Änderung der FFS-S.A. als Funktion der Zeit nach Stop einer konstanten Tracerinfusion Ausgangspunkt für die Berechnungen von kinetischen Parametern. Die Abb. 9 zeigt graphisch dargestellt die genannte Beziehung zwischen FFS-S.A. und der Zeit (t), sowie den Vergleich zwischen Lebercirrhose und Stoffwechselgesunden. Der 1-^{14}C-Palmitat-Influx wurde dabei auf 100 000 dpm/min und Proband korrigiert. Das graphische Bild läßt deutlich die niedrige FFS-S.A. bei den Patienten mit Lebercirrhose erkennen. Dies läßt auf einen vergrößerten FFS-Transport schließen. Tatsächlich findet man die FFS-Konzentration

im Plasma auf 0,914 ± 0,061 mMol/l erhöht, während dieser Wert bei Stoffwechselgesunden 0,7550 ± 0,026 mMol/l beträgt. Die Poolgröße Q_a, der Gesamttransport F_{aa} und der Nettotransport F_{oa} zeigen ebenfalls erhöhte Werte, während dagegen der Pool Q_b und die Transportkonstanten k_{aa}, k_{oa} und k_{ba} bei Lebercirrhotikern vermindert sind (Abb. 8, Tab. 2).

Bezieht man diese kinetischen Parameter auf kg Körpergewicht, so ergibt sich auch hier, daß bei Lebercirrhose der Pool Q_a, der Verteilungsraum V_a und der FFS-Nettotransport F_{oa} vergrößert sind, während Q_b und V_b niedrigere Werte aufweisen (Tab. 3).

In der Literatur wird allgemein der FFS-Verteilungsraum gleichgesetzt der Größe des Plasmavolumens, das 41,3 ml pro kg Körpergewicht beträgt. Bei unseren Untersuchungen weicht der Verteilungsraum V_a, bezogen auf kg Körpergewicht deutlich von diesem Wert ab. Bei Stoffwechselgesunden betrug V_a durchschnittlich 80 ml pro kg Körpergewicht, während dieser Wert bei Patienten mit Lebercirrhose mit 93 ml pro kg Körpergewicht höher lag.

b. Plasma-TG: Infundiert man 1-^{14}C-Palmitinsäure, so dient diese auch als Praecursor für die TG-Synthese, was sich in einer zunehmenden Markierung der TG ausdrückt. Bestimmt man die Änderung der Markierung der Plasma-TG als Funktion der Zeit und setzt sie in Beziehung zur FFS-S.A., so erhält man graphisch dargestellt den Kurvenverlauf wie in Abb. 9. Dabei ist ersichtlich, daß der Anstieg der TG-S.A. bei Lebercirrhose im Vergleich zu Stoffwechselgesunden stärker vermindert ist, als man es aus den Unterschieden der FFS-S.A. im steady-state erwartet hätte. Noch deutlicher kommt dies zum Ausdruck, wenn man den Quotienten aus TG-S.A. und FFS-S.A. bildet und ihn als Funktion der Zeit aufträgt. Man sieht, daß dieser Quotient bei Lebercirrhose ganz deutlich vermindert ist und dadurch die Interpretation der Abb. 9 bestätigt wird (Abb. 10).

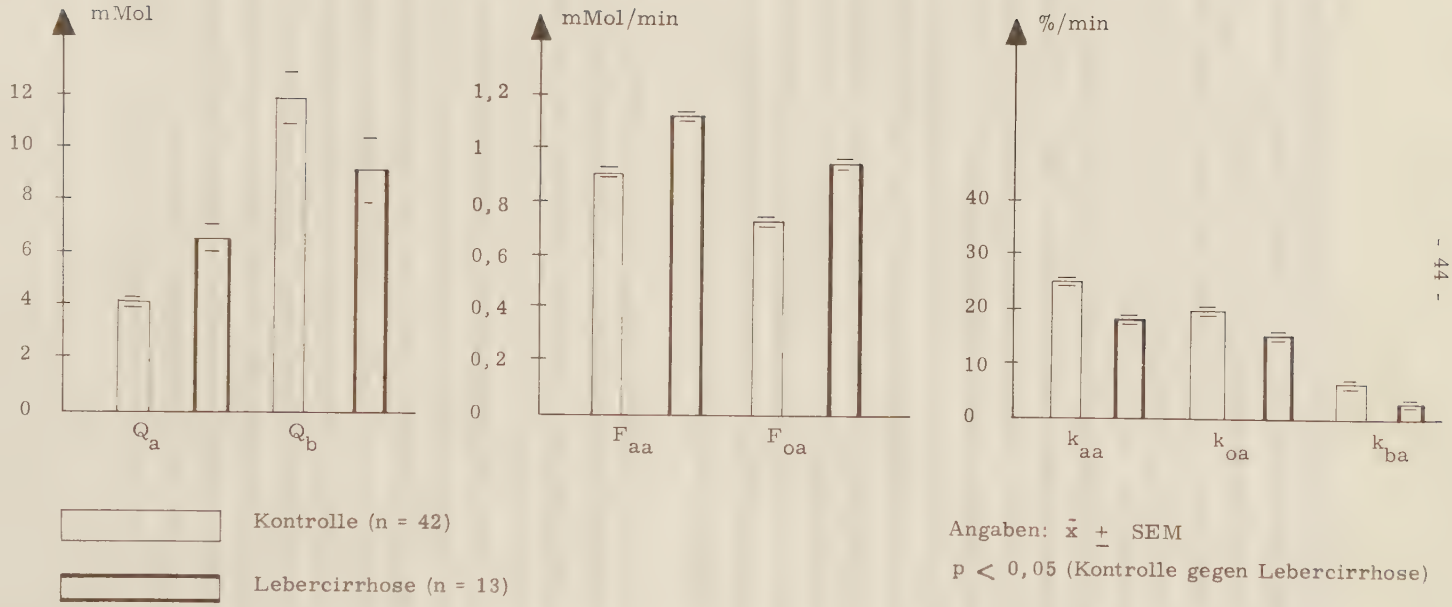


Abbildung 8: Vergleich von Parametern im 2-Kompartiment-Modell bei Stoffwechselgesunden und Lebercirrhose.

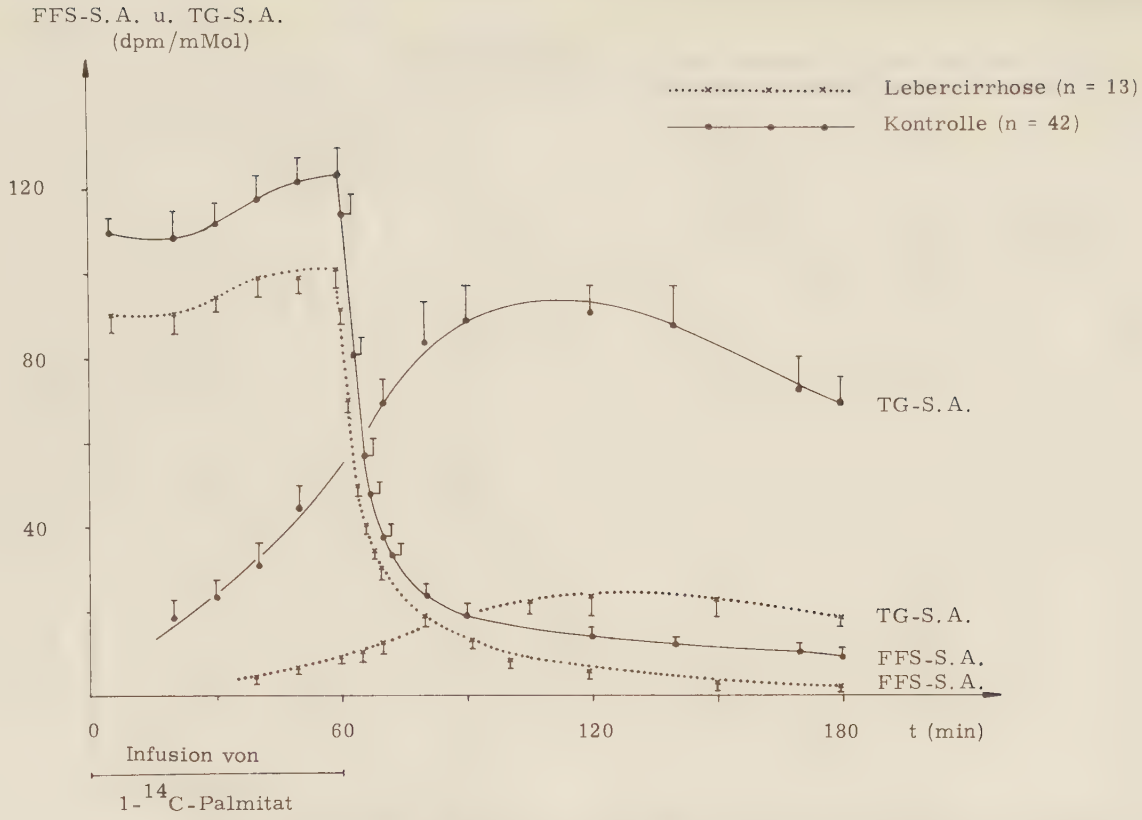


Abb. 9: Die FFS-S.A. und die TG-S.A. in Abhängigkeit von der Zeit bei Lebercirrhose und Stoffwechselgesunden (Kontrolle), während und nach Stop der 1-^{14}C-Palmitatinfusion.

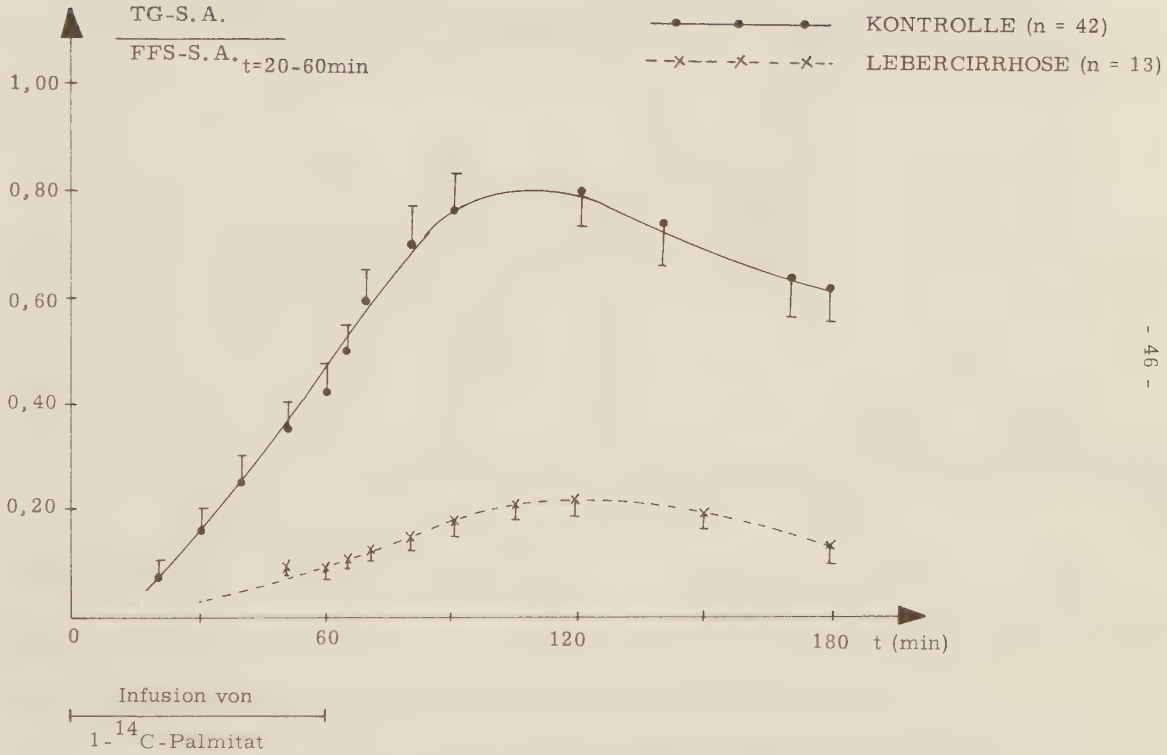


Abbildung 10: Der TG-S.A./FFS-S.A. Quotient als Funktion der Zeit bei Stoffwechselgesunden und bei Lebercirrhose, während und nach Infusion von 1-^{14}C-Palmitat.

Bei Lebercirrhose sind somit die Plasma-TG, die FFS-Incorporation in Plasma-TG und die fraktionelle Incorporation des FFS-Transportes in Plasma-TG vermindert (Tab. 4). Auch auf kg Körpergewicht bezogen ist die FFS-Incorporation deutlich vermindert (Tab. 3).

2. GLUCOSETOLERANZ BEI LEBERCIRRHOSE (Abb. 11)

Bereits die basalen Insulin- und Glucosekonzentrationen im Plasma von Patienten mit Lebercirrhose waren gegenüber den Kontrollpersonen erhöht. Ebenso lagen die 10 - 60 min Werte im intravenösen Glucosetoleranztest bei den Lebercirrhotikern deutlich höher. Bei Lebercirrhose erbrachte der intravenöse Glucosetoleranztest einen $K_{Glucose}$-Wert von $1,32 \pm 0,11$ %/min, der damit deutlich unter dem Wert bei Stoffwechselgesunden lag ($2,46 \pm 0,19$ %/min).

B. FFS-Oxidation bei Lebercirrhose

Wie bereits erwähnt, werden in Ruhe FFS in einem solchen Umfang mobilisiert, daß der gesamte Energiebedarf des menschlichen Körpers aus der FFS-Oxidation bestritten werden könnte. Als Erklärung für diese überschießende FFS-Mobilisation fanden sich TG-FFS-Substratzyklen, die eine sehr wichtige Rolle bei der metabolischen Regulation von Substratfluxen spielen. Um das Ausmaß dieser überschießenden FFS-Mobilisation bei Patienten mit Lebercirrhose bestimmen zu können, führten wir Untersuchungen mit einer Langzeitinfusion von 1-^{14}C-Palmitat durch und konnten nach Erreichen von steady-state-Bedingungen (asymptotischer Wert) die folgenden Größen, welche die FFS-Oxidation charakterisieren, ermitteln:

1. Die fraktionelle Oxidation des FFS-Nettotransportes
2. Direkte FFS-Oxidation im steady-state
3. Anteil der FFS-Oxidation an der Lipidoxidation

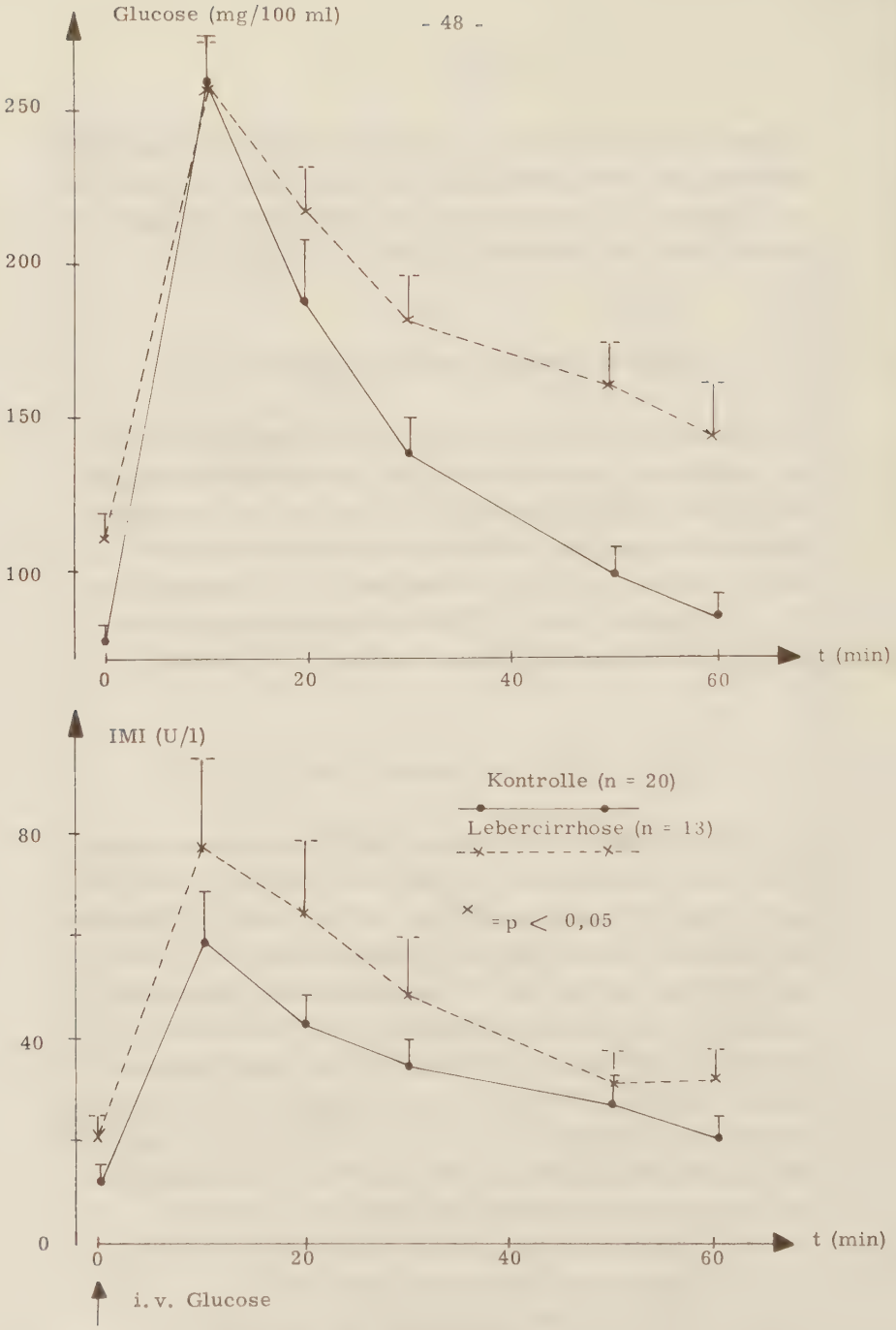


Abbildung 11: Glucose- und Insulinplasmakonzentrationen als Funktion der Zeit nach intravenöser Verabreichung von Glucose (0,33 g/kg) bei Stoffwechselgesunden und Lebercirrhose.

Die Ergebnisse verglichen wir mit denen von Stoffwechselgesunden. Außerdem drängte sich uns bei den Untersuchungen des FFS-Transportes im 2-Kompartiment-Modell (siehe Abschnitt A) die Frage auf, inwieweit evtl. auch eine Reduktion der oxidativen Clearance-Mechanismen bei Lebercirrhotikern, neben der verminderten FFS-Inkorporation im TG, an einer Abnahme des k_{oa}-Wertes beteiligt ist.

1 DIE FRAKTIONELLE OXIDATION DES FFS-TRANSPORTES

Bei der konstanten Infusion von 1-^{14}C-Palmitat über 8 Stunden erhält man, bei weitgehend konstanter CO_2-Abgabe, einen exponentiellen Anstieg der CO_2-S.A. in der Exspirationsluft. Nach 360 Minuten nähert sich die CO_2-S.A. asymptotisch einem bestimmten Wert an (Abb. 12). Diesen exponentiellen Verlauf, den man sowohl bei Stoffwechselgesunden wie bei Lebercirrhotikern findet, zeigen in Abhängigkeit von der Zeit auch jene Größen, in deren Berechnung die CO_2-S.A. eingeht: die direkte FFS-Oxidation, der Anteil der FFS am CO_2-Efflux und die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes. Während die beiden erstgenannten Größen, einheitliche diätetische Vorbehandlung vorausgesetzt, bei Stoffwechselgesunden und bei Patienten mit Lebercirrhose nach Erreichen des asymptotischen Wertes im gleichen Größenbereich liegen (Abb. 12 u. 13), zeigt die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes nach 8stündiger Infusion bei den Lebercirrhotikern mit 22,59 $\pm$ 1,95 % im Vergleich zu 37,12 $\pm$ 1,32 % bei Stoffwechselgesunden einen deutlich erniedrigten Wert (Abb. 14). Die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes wird sowohl bei Lebercirrhose als auch bei Stoffwechselgesunden nicht meßbar durch die FFS-Konzentration und den FFS-Transport beeinflußt. Die direkte FFS-Oxidation ist daher eine Funktion 1. Ordnung der FFS-Konzentration und des FFS-Transportes, was die lineare Beziehung zwischen diesen Parametern beweist (Abb. 15). Es läßt sich deshalb die Reduktion der fraktionellen Oxidation des FFS-

Transportes bei Lebercirrhose nicht mit der gesteigerten FFS-Mobilisation und den erhöhten FFS-Transport bei dieser Erkrankung erklären.

2. DIREKTE FFS-OXIDATION UND LIPIDOXIDATION

Mittels der Langzeitinfusion von 1-^{14}C-Palmitat läßt sich, nachdem die CO_2-S.A. weitgehend ihren asymptotischen Wert erreicht hat, die direkte FFS-Oxidation quantitativ ermitteln. Trotz der verminderten fraktionellen Oxidation des FFS-Transportes bei Lebercirrhose liegt der Wert für die direkte FFS-Oxidation im gleichen Größenbereich wie bei Stoffwechselgesunden (Abb. 13). Bestimmt man nun gleichzeitig die Lipidoxidation und FFS-Oxidation (Tab. 5) und berechnet den prozentualen Anteil direkt oxidierter Plasma-FFS an der Lipidoxidation, so erhält man bei Lebercirrhose einen Anteil von 68,34 $\pm$ 7,02 %. Dieser Wert weicht kaum von dem bei Stoffwechselgesunden ab (69,34 $\pm$ 4,04 %). Der mittlere N-freie RQ ist bei beiden Gruppen kleiner als 0,80 und somit niedriger als nach nächtlicher Nahrungskarenz. Dies läßt sich dadurch erklären, daß der RQ wegen der Infusionsdauer von 8 Stunden erst 23 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme ermittelt wurde (Tab. 5).

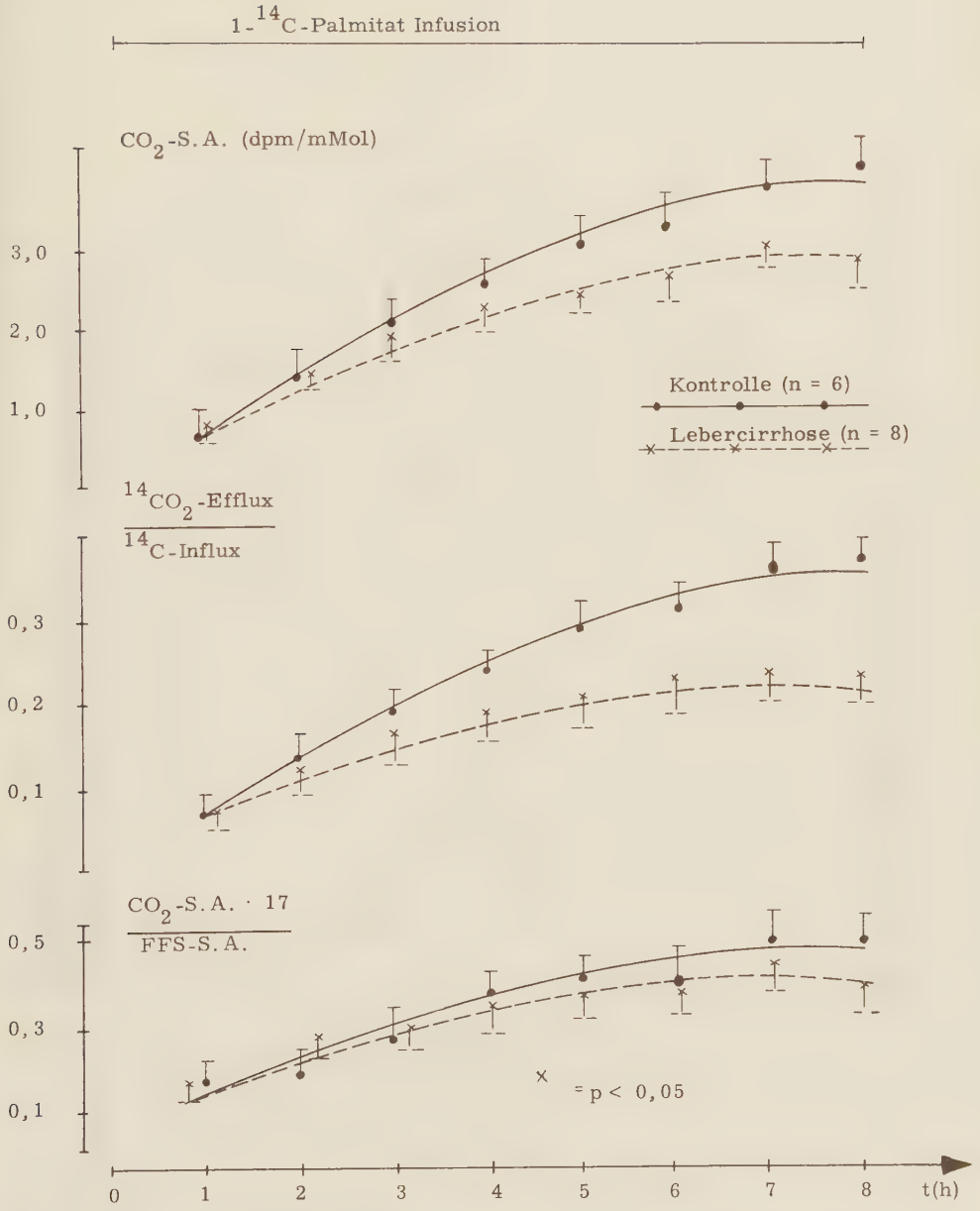


Abbildung 12: CO_2-S.A., fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes ($^{14}CO_2$-Efflux · ^{14}C-Influx^{-1}) und FFS-Anteil an der CO_2-Abgabe (CO_2-S.A. · 17 · FFS-S.A.$^{-1}$) bei Stoffwechselgesunden (Kontrolle) und Lebercirrhose während der Langzeitinfusion von 1-^{14}C-Palmitat.

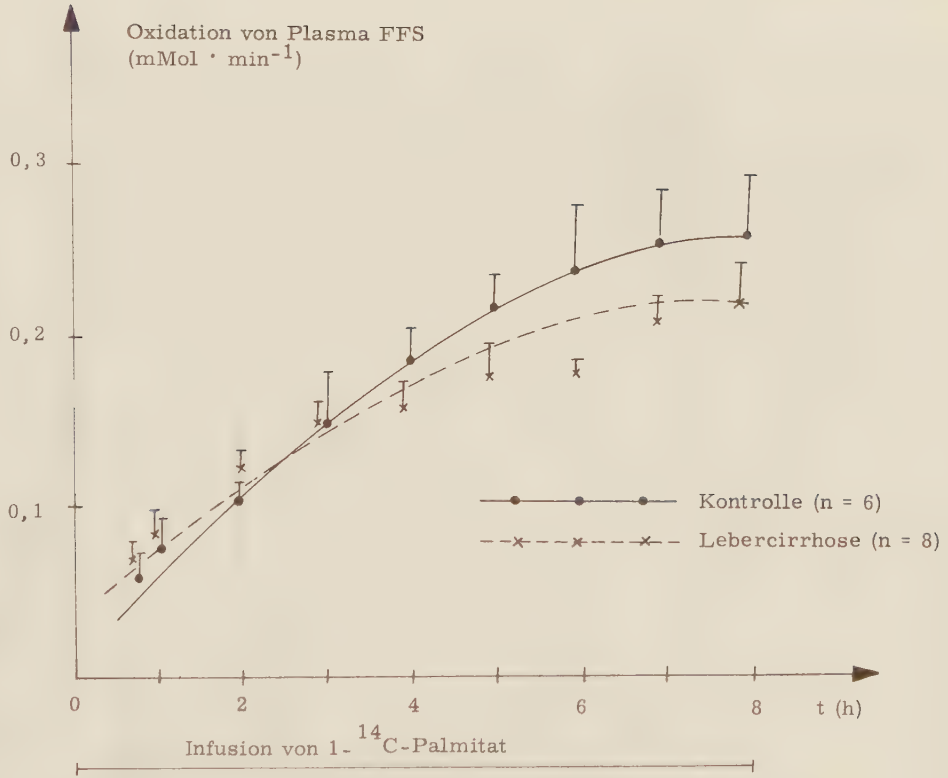


Abbildung 13: Die direkte Oxidation der Plasma FFS in Abhängigkeit von der Zeit bei Stoffwechselgesunden (Kontrolle) und Lebercirrhose während der Langzeitinfusion von 1-^{14}C-Palmitat.

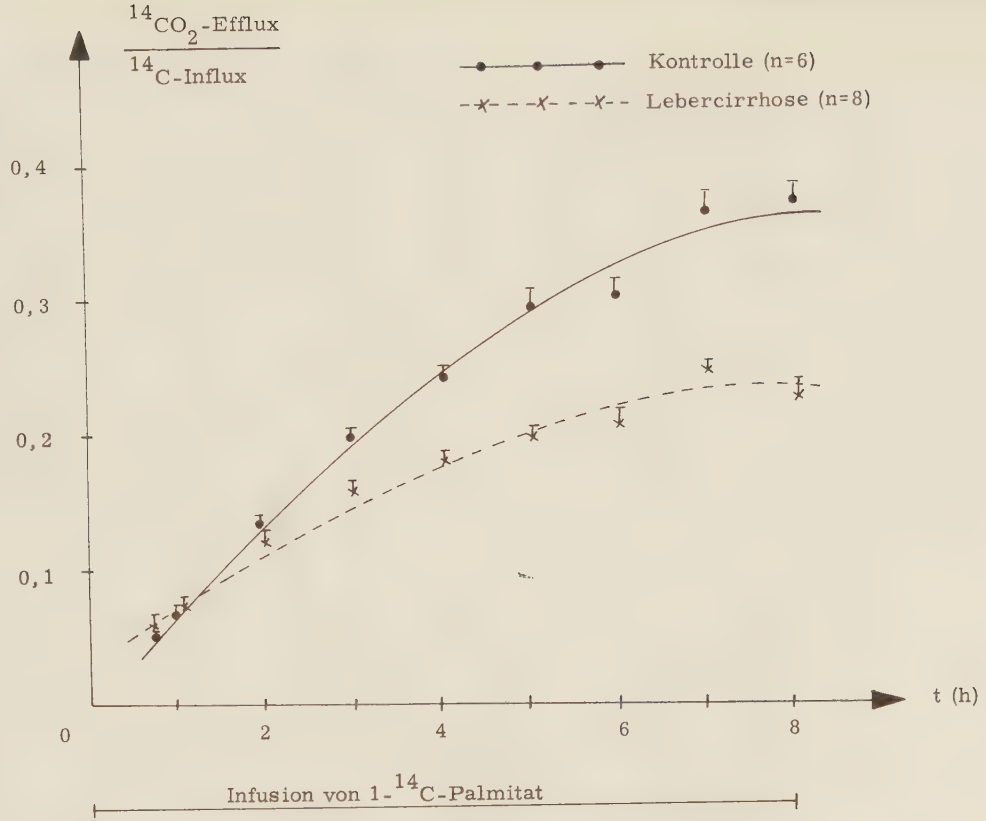
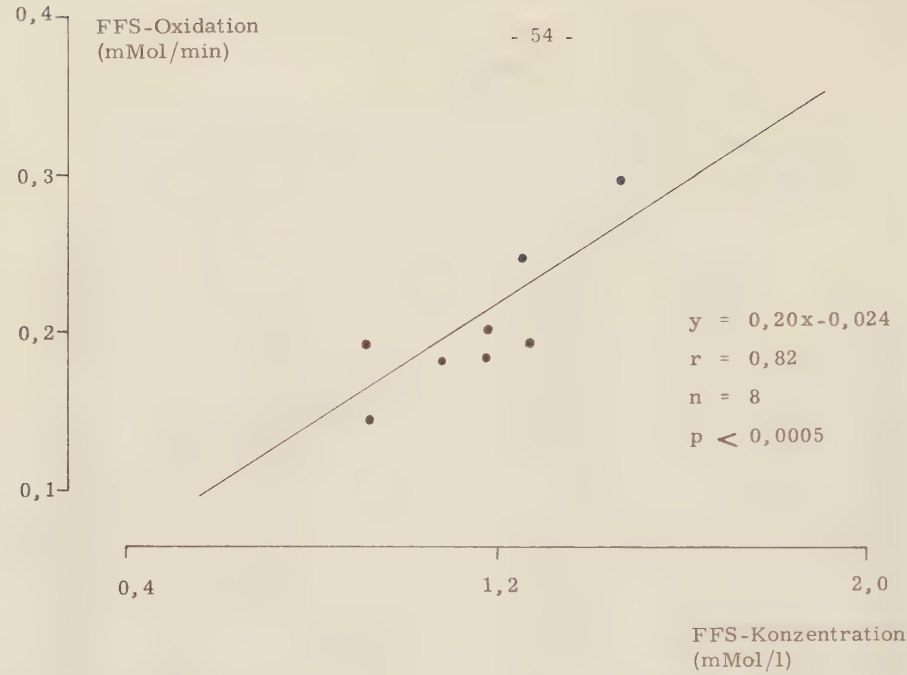


Abbildung 14: Die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes in Abhängigkeit von der Zeit bei Stoffwechselgesunden und Lebercirrhose während der Langzeitinfusion von 1-^{14}C-Palmitat.



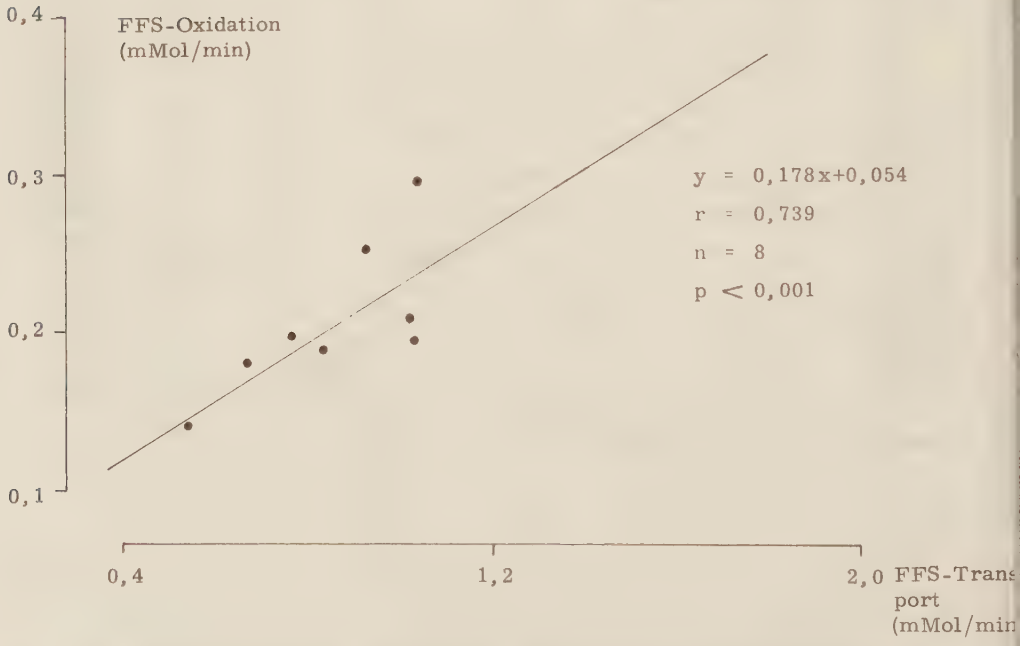


Abb. 15: Beziehung zwischen direkter FFS-Oxidation und der FFS-Konzentration bzw. des FFS-Transportes als Funktion 1. Ordnung bei Lebercirrhose.

IX. DISKUSSION

A. FFS-Stoffwechsel im 2-Kompartiment-Modell bei Lebercirrhose

1. FFS-TRANSPORT UND INCORPORATION IN TG

In der Literatur wurde wiederholt von erhöhten FFS-Konzentrationen im Plasma von Patienten mit Lebercirrhose berichtet (Stormont et al., 1961). Als Erklärung hierfür gab man eine Verminderung der hepatischen FFS-Reveresterung an (Sandhofer et al., 1968). Der FFS-Nettotransport und damit die FFS-Mobilisation waren nicht erhöht (Sandhofer et al., 1968), und da die FFS-Konzentration im Plasma während des i.v. Glucosetoleranztestes bei Lebercirrhotikern rascher abfiel als bei Kontrollpersonen (Felber et al., 1967; Creutzfeld et al., 1970), ergab sich kein Hinweis auf eine verminderte FFS-Reveresterung (Creutzfeld et al., 1974). Aus den vorliegenden Untersuchungen zum FFS-Stoffwechsel bei Lebercirrhose gelangt man zu Ergebnissen, die von diesen Interpretationen abweichen. Wir fanden bei Patienten mit Lebercirrhose einen gesteigerten FFS-Transport F_{aa} und F_{oa}, was für eine verstärkte FFS-Freisetzung aus dem Fettgewebe spricht. Gleichzeitig waren die Transportkonstanten k_{aa}, k_{oa} und k_{ba} vermindert. Da die Transportkonstante k_{oa} ein Maß für die oxidativen und nichtoxidativen Clearance-Mechanismen der Plasma-FFS darstellt (Barter und Nestel, 1972), darf bei der Lebercirrhose eine eingeschränkte Kapazität der FFS-Clearance-Mechanismen angenommen werden. Dieser Befund läßt sich nur scheinbar nicht mit der Beobachtung in Einklang bringen, daß bei Lebercirrhose im i.v. Glucosetoleranztest ein rascherer FFS-Abfall erfolgt als bei Kontrollpersonen (Felber et al., 1967). Doch dieser "Widerspruch" ist durch die unterschiedlichen Versuchsbedingungen zu erklären. Denn während die vorliegenden Untersuchungen bei Nahrungskarenz ohne

Substratzufuhr im steady-state durchgeführt wurden, wird durch den i.v. Glucosetoleranztest bei Lebercirrhosepatienten die Glucose- und Insulinkonzentration im Plasma stärker gesteigert als bei metabolisch gesunden Probanden (Creutzfeld et al., 1974; Megyesi et al., 1967). Da die FFS-Reveresterung durch Insulin und Glucose gesteigert wird (Steinberg und Vaughan, 1965), überlagert dieser Effekt die eingeschränkte FFS-Clearance und so können sich durch unterschiedliche Versuchsbedingungen Befunde ergeben, die nur scheinbar widersprüchlich sind. Wie unsere Untersuchungen über die FFS-Oxidation zeigten, ist bei Lebercirrhose auch die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes eingeschränkt (siehe Abschnitt VII B). Deshalb könnte diese Reduktion der oxidativen Clearance-Mechanismen die Abnahme des k_{oa}-Wertes mit induzieren. Tatsächlich können 30% der k_{oa}-Reduktion allein mit einer verminderten fraktionellen Oxidation des FFS-Transportes erklärt werden (Schönborn et al., 1976). Eine weitere Abnahme des k_{oa}-Wertes um 15% entsteht durch die verminderte FFS-Inkorporation in Plasma-TG. Daher läßt sich durch diese Untersuchungen belegen, daß die Reduktion der FFS-Clearance-Mechanismen auch durch nichtoxidative Stoffwechselprozesse entscheidend beeinflußt wird, von denen die FFS-Reveresterung einen wichtigen Anteil haben dürfte.

2. INSULINRESISTENZ UND LEBERCIRRHOSE

Bei Lebercirrhose finden wir eine verstärkte FFS-Freisetzung und die FFS-Poolgröße Q_a ist auch auf kg Körpergewicht bezogen erhöht, während die FFS-Reveresterung vermindert ist. Somit sind also FFS-Mobilisation und FFS-Reveresterung durch die Insulinresistenz betroffen. Aber auch der Glucosestoffwechsel ist von der Insulinresistenz betroffen, und dies äußert sich in einer deutlich eingeschränkten

Glucosetoleranz bei Durchführung eines intravenösen Glucosetoleranztestes. Somit kann Insulin bei Patienten mit Lebercirrhose einmal seine antilipolytische Wirkung, zum anderen seinen Einfluß auf den transmembranösen Glucosetransport nicht voll entfalten.

Bringt man die FFS-Transportkonstante k_{oa} mit dem $K_{Glucose}$-Wert in Beziehung, so ergibt sich wie Abb. 16 graphisch zeigt, eine positive Korrelation. Die eingezeichnete Gerade wird durch die Gleichung $y = 0,070\ x + 0,063$ festgelegt. Aus dieser positiven Korrelation zwischen k_{oa} und $K_{Glucose}$ läßt sich der Schluß ziehen, daß sich die insulinabhängigen Störungen des FFS- und Glucosestoffwechsels bei Lebercirrhose parallel entwickeln.

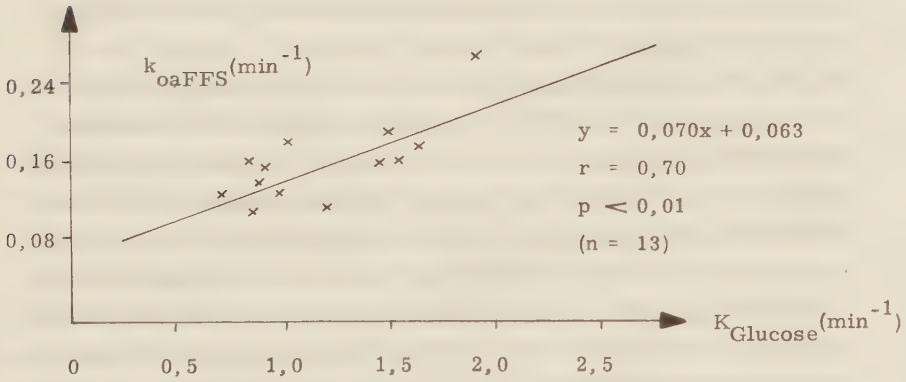


Abbildung 16: Beziehung zwischen $K_{Glucose}$- und k_{oaFFS}-Wert bei Lebercirrhose.

B. FFS-Oxidation bei Lebercirrhose

Bei unseren Untersuchungen fanden wir, daß die direkte FFS-Oxidation und der Anteil der FFS am CO_2-Efflux bei Lebercirrhose und Stoffwechselgesunden im gleichen Größenbereich lagen. Dagegen war die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes bei den Lebercirrhotikern deutlich vermindert (Abb. 14). Die erhöhten FFS-Konzentrationen im Serum, die bei dieser Lebererkrankung vorliegen, erklären diesen Sachverhalt nicht, da die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes nicht meßbar durch die FFS-Konzentration und den FFS-Transport beeinflußt wird. Entsprechend fand sich auch eine lineare Beziehung zwischen der direkten FFS-Oxidation und der FFS-Serumkonzentration bzw. dem FFS-Transport (Abb. 15). Somit wird die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes nicht vom Umfang der FFS-Konzentration beeinflußt. Auch unterschiedliche Poolgrößen zwischengeschalteter Kompartimente kommen als Ursache nicht in Frage, weil die fraktionelle Oxidation durch Langzeitinfusion im steady-state ermittelt wurde.

Nur ein Teil dieser mobilisierten FFS werden direkt oxidiert. Auch beim Stoffwechselgesunden finden wir eine überschießende FFS-Mobilisation. Als Erklärung dafür fand man erst durch neuere Untersuchungen die oben erwähnten TG-FFS-Substratzyklen, die bei der Regulation der FFS-Konzentration im Plasma eine entscheidende Rolle spielen (Newsholme und Crabtree, 1976). Dabei wird zwischen einem Substratnettoflux (FFS-Oxidation) und einem zyklischen Substratflux (FFS-Reveresterung) unterschieden. Der größte Teil der mobilisierten und nicht oxidierten FFS wird wieder als TG gespeichert oder steht erst nach passagerer Veresterung und Freisetzung aus endogenen TG-Pools als Energielieferant zur Verfügung. Diese FFS tragen zum zyklischen FFS-Flux bei, dessen Ausmaß die regulatorische Sensitivität der TG-FFS-Substratzyklen mitbestimmt (Newsholme und Crabtree, 1976). Die FFS-Reveresterung nimmt ebenso wie die FFS-Oxidation proportional zur FFS-Mobilisation zu, da die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes, wie unsere Untersuchungen zeigten, unabhängig vom Ausmaß der FFS-Freisetzung ist.

X. ZUSAMMENFASSUNG

Die Lebercirrhose kann metabolisch charakterisiert werden durch Hyperinsulinismus, Insulinresistenz, verminderte Glucosetoleranz und gesteigerte Plasma-FFS. Ziel dieser Untersuchungen war es, bei Patienten mit Lebercirrhose die insulinabhängige FFS-Mobilisation und FFS-Reveresterung mittels kinetischer Methoden zu erfassen, und die erhaltenen kinetischen Parameter mit denen Stoffwechselgesunder zu vergleichen. Auf diese Weise sollte die Insulinresistenz bei Lebercirrhose näher charakterisiert werden. Da eine überschießende FFS-Freisetzung bereits unter Ruhebedingungen erfolgt, wurde außerdem die FFS-Oxidation untersucht, um den Umfang der überschießenden FFS-Mobilisation berechnen zu können.

Als theoretische Grundlage für die kinetischen Untersuchungen dienten das 1- und 2-Kompartiment-Modell. Direkt abgeleitete Größe aus dem 1-Kompartiment-Modell ist der FFS-Nettotransport, aus dem 2-Kompartiment-Modell sind es die Transportkonstanten. Kinetisch lassen sich die FFS-Mobilisation und die FFS-Reveresterung durch den FFS-Transport F_{oa} und die Transportkonstante k_{oa} beschreiben.

Die Untersuchungen zur FFS-Oxidation wurden im steady-state mittels einer Langzeitinfusion von 1-^{14}C-Palmitat durchgeführt. Es wurden so die fraktionelle Oxidation des FFS-Nettotransportes, die direkte Oxidation freier Fettsäuren und der Anteil der FFS-Oxidation an der Lipidoxidation berechnet.

Bei den Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen: nach einer 14-stündigen Nahrungskarenz ist bei Patienten mit Lebercirrhose die FFS-Mobilisation gesteigert, während die Kapazität der oxidativen und nichtoxidativen Clearance-Mechanismen, deren Ausmaß die Transportkonstante k_{oa} anzeigt, vermindert ist. Es konnte gezeigt werden, daß der insulinabhängige Einbau der FFS in Plasma-TG in einem deutlich geringeren Ausmaß als bei Stoffwechselgesunden erfolgt. Die eingeschränkte Glucosetoleranz des Lebercirrhotikers

konnte bestätigt werden, es fand sich zudem noch eine positive Korrelation zwischen den Transportkonstanten für FFS und Glucose. Die Untersuchungen zur FFS-Oxidation ergaben, daß bei Lebercirrhose die fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes im Vergleich zu den Kontrollpersonen deutlich vermindert ist, während die direkte FFS-Oxidation und der Anteil der FFS am CO_2 - Efflux nicht signifikant verändert waren. Auch der Anteil der direkten FFS-Oxidation an der Lipidoxidation lag mit ca. 70% (nach 23stündiger Nahrungskarenz) im gleichen Größenbereich wie beim Stoffwechselgesunden.
Mit unseren Untersuchungen konnten wir einmal zeigen, daß sich die Insulinresistenz bei Lebercirrhose auf die FFS-Mobilisation, die FFS-Reveresterung und auf den Glucosestoffwechsel auswirkt. Die positive Korrelation zwischen den Transportkonstanten für FFS und Glucose läßt darauf schließen, daß sich die Störungen der FFS- und Glucose-Clearance-Mechanismen parallel entwickeln. Die verminderte fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes kann die eingeschränkte Kapazität der FFS-Clearance-Mechanismen mit erklären: allein 30% der k_{oa}-Reduktion läßt sich der verminderten fraktionellen Oxidation des FFS-Transportes zuschreiben (Schönborn et al., 1976). Unsere Ergebnisse belegten somit, daß es bei Lebercirrhose sowohl durch eine Störung des oxidativen wie des nichtoxidativen FFS-Stoffwechsels zu einer Reduktion der FFS-Clearance-Mechanismen kommt. Der gesteigerten FFS-Mobilisation und herabgesetzten FFS-Reveresterung kann eine verminderte hepatische Wirksamkeit des Insulins bei Lebercirrhose zu Grunde liegen. Die Ursache für die verminderte fraktionelle Oxidation des FFS-Transportes bedarf noch einer weiteren Abklärung, wir konnten lediglich die erhöhten FFS-Konzentrationen, den gesteigerten FFS-Transport, sowie unterschiedliche Poolgrößen zwischengeschalteter Kompartimente als mögliche Ursachen ausschließen.

XI. ABKÜRZUNGEN UND BEGRIFFSERKLÄRUNGEN

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
c-AMP	zyklisches 3,5-Adenosinmonophosphat
c-GMP	zyklisches 3,5-Guanosinmonophosphat
CoA	Coenzym A
Clearance	Volumen, das von einem bestimmten Substrat pro Zeiteinheit befreit wird. Die Beziehung zur Transportkonstanten beschreibt die Gleichung: Clearance = Transportkonstante · Verteilungsvolumen
dpm	Desintegration pro Minute
FFS	freie Fettsäuren
FFS-S.A.	spezifische Aktivität freier Fettsäuren
FAD, FADH	oxidiertes und reduziertes Flavinadenindinucleotid
Flowrate, Flux (F) Transportrate, Umsatzrate	sind synonyme Begriffe, die angeben wieviel mMol eines Substrates pro Minute umgesetzt werden
Halbwertszeit t/2	Diejenige Zeit, in der die Konzentration eines Substrates auf die Hälfte des Ausgangswertes abgesunken ist.
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
Kinetik	Das Verhalten von Substanzen in einem biologischen System als Funktion der Zeit
Kompartiment	Bereich eines biologischen Systems, der durch das einheitliche kinetische Verhalten einer Substanz oder eines Substrates gekennzeichnet ist.
1-Kompartiment-Modell	Modell, das sich auf 1 Kompartiment bezieht
2-Kompartiment-Modell	Modell, das sich auf 2 Kompartimente bezieht

NAD, NADH	oxidiertes und reduziertes Nicotinamidadenin-dinucleotid
Nettotransport	Irreversibler Transport, dem ein Substrat unterliegt (z.B. Oxidation, Veresterung von FFS)
Pool (Q)	Substratmenge in dem dazugehörigen Verteilungsraum
Pool a (Q_a)	Substratmenge in dem Verteilungsraum a des 2-Kompartiment-Modells
Pool b (Q_b)	Substratmenge im Verteilungsraum b des 2-Kompartiment-Modells
S.A.	spezifische Aktivität in dpm/mMol, dient als Bezugsgröße um mit einem radioaktiv markierten Substrat das kinetische Verhalten von unmarkierten Substraten zu beschreiben
STH	Wachstumshormon (Somatotropes Hormon)
TG	Triglyceride
TG-S.A.	spezifische Aktivität der Triglyceride
Transportkonstante k	Anteil einer Poolgröße, der pro Zeiteinheit umgesetzt wird
k_{oa}, k_{aa}, k_{ab}, k_{ba}	die Indizes geben an der ersten Stelle die Richtung, an der zweiten die Herkunft eines Prozesses an. Der Index o steht für einen irreversiblen Prozeß
Verteilungsraum V	Raum, in dem eine bestimmte Substanz zu finden ist

Statistik

n — Anzahl der Probanden

SEM — $\sqrt{\frac{\sum n\,(x_i - \bar{x})^2}{n \cdot (n-1)}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

p — Unabhängige Stichproben wurden mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen durchgeführt. Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen

$\bar{x}$ — Mittelwert

XII. TABELLEN

	Leber-cirrhose	Kontrolle
Alter (Jahre)	48,50 ±2,67	26,25 ±0,43
Länge (cm)	170,38 ±1,320	175,47 ±1,330
Gewicht (kg)	73,49 ±3,27	67,92 ±1,58
Oberfläche (m^2)	1,846 ±0,03	1,826 ±0,02
Quetelet Bouchard Index kg/cm	0,4310 ±0,017	0,3850 ±0,007
Broca Index (%)	104,2 ±3,68	89,80 ±1,50
n	13	42
♂ : ♀	13 : 0	26 :16

Angaben: $\bar{x} \pm SEM$

Tab. 1: Somatische Daten bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit Lebercirrhose

		Leber-cirrhose	Kontrolle
	Plasma-FFS (mMol/l)	0,9140 * ±0,061	0,7550 ±0,026
FFS-Pool (mMol)	Q_a	6,324 * ±0,73	4,029 ±0,23
	Q_b	9,077 ±1,35	11,71 ±0,91
Verteilungsraum der FFS (l)	V_a	6,818 * ±0,54	5,331 ±0,26
	V_b	9,844 * ±1,19	14,86 ±1,02
FFS-Transportkonstanten ($\%\cdot min^{-1}$)	k_{aa}	18,10 * ±1,12	24,80 ±1,36
	k_{oa}	15,00 * ±1,11	19,70 ±1,01
	k_{ba}	3,060 * ±0,27	5,720 ±0,76
	k_{bb}	2,200 ±0,11	2,120 ±0,28
FFS-Transport (mMol/min)	F_{aa}	1,119 * ±0,13	0,902 ±0,03
	F_{oa}	0,943 * ±0,12	0,719 ±0,03
	F_{ba}	0,180 ±0,02	0,177 ±0,01
% von F_{aa}	F_{oa}	82,83 ±1,73	81,32 ±1,48
	F_{ba}	17,17 ±1,73	18,68 ±1,48
	n	13	42

Angaben: $\bar{x} \pm$ SEM

* = $p < 0,05$ Kontrolle gegen Lebercirrhose

Tab. 2: Kinetische Parameter des FFS-Stoffwechsels im 2-Kompartimentmodell bei Lebercirrhose und Stoffwechselgesunden (Kontrolle).

		Leber-cirrhose	Kontrolle
	Plasma-FFS (mMol/l)	0,914 ± 0,06 *	0,755 ±0,02
FFS-Pool (µMol/kg)	Q_a	86,01 ±9,73 *	58,32 ±3,42
	Q_b	120,7 ±15,1 *	168,9 ±14,1
Verteilungs-raum der FFS (ml/kg)	V_a	92,52 ±6,58	80,23 ±4,31
	V_b	131,1 ±12,7 *	220,5 ±15,9
	V_a/V_{PL}	2,182 ±0,15	1,940 ±0,10
FFS-Transport (µMol/kg · min^{-1})	F_{aa}	15,41 ±1,96 *	13,47 ±0,54
	F_{oa}	13,05 ±1,93 *	10,77 ±0,49
	F_{ba}	2,40 ±0,2	2,62 ±2,4
FFS-Einbau in TG (µMol/kg · min^{-1})		0,111 ±0,01 *	0,739 ±0,09
Plasma TG Clearance (ml/kg · min^{-1})		0,478 ±0,13	0,840 ±0,17
	n	13	42

Angaben $\bar{x} \pm$ SEM

* = $p < 0,05$ Kontrolle gegen Lebercirrhose

V_{PL} = Plasmavolumen unter Annahme eines Verteilungsraumes von 41,3 ml/kg Körpergewicht

Tab. 3: Kinetische Parameter des FFS-Stoffwechsels im 2-Kompartiment-Modell bezogen auf kg Körpergewicht bei Lebercirrhose und Stoffwechselgesunden (Kontrolle).

	Leber-cirrhose	Kontrolle
Glucose (mMol/l)	5,915 * ±0,42	4,387 ±0,08
TG (mMol/l)	0,668 * ±0,06	1,174 ±0,08
FFS (mMol/l)	0,914 * ±0,06	0,755 ±0,02
FFS-Transport (mMol/min)	1,119 * ±0,13	0,902 ±0,03
FFS-Incorp. in Plasma TG (% FFS-Flux)	1,633 * ±0,28	5,112 ±0,52
FFS-Incorp. in Plasma TG (µMol/min)	17,35 * ±3,00	48,50 ±5,60
FFS Incorp. in Plasma TG (%/min)	0,300 * ±0,05	1,196 ±0,13
Plasma TG Clearance (ml/min)	11,02 * ±2,97	18,16 ±3,27
n	13	42

Angaben: $\bar{x} \pm SEM$

* = $p < 0,05$ Kontrolle gegen Lebercirrhose

Tab. 4: Die fraktionelle Incorporation des FFS-Transportes in Plasma-TG (%), die FFS-Incorporation in Plasma-TG, die Plasma-TG-Clearance und die TG-Konzentration im Plasma bei Lebercirrhose und Stoffwechselgesunden (Kontrolle).

	Kontrolle	Lebercirrhose
FFS-Oxidation * (Cal/min)	637,00 ± 89,06	564,25 ± 79,37
Lipidoxidation (Cal/min)	906,33 ± 92,75	821,00 ± 57,56
RQ	0,745 ± 0,02	0,768 ± 0,01
n	6	8

Angaben: $\bar{x} \pm$ SEM

* = FFS-Oxidation im Langzeitversuch mit 1-^{14}C-Palmitat

Tab. 5: FFS-Oxidation, Lipidoxidation und N-freier RQ bei Stoffwechselgesunden (Kontrolle) und Lebercirrhose nach 23stdl. Nahrungskarenz.

XIII. LITERATURVERZEICHNIS

Armstrong, D.T., R. Steele, N. Altszuler, A. Dunn, J.S. Bishop, and R.C. de Bodo: Regulation of plasma free fatty acid turnover. Am. J. Physiol. 201 (1961), 9

Ballard, F.B., W. H. Danforth, S. Naegle, and R.J. Bing: Myocardial metabolism of fatty acids. J. Clin. Invest. 39 (1960), 717

Bally, P.R., G.F. Cahill, B. Leboeuf, and A.E. Renold: Studies on rat adipose tissue in vitro. V. Effects of glucose and insulin on the metabolism of palmitate-1-C^{14}.J.Biol. Chem. 235 (1960), 333

Barter, P.J., and P.J. Nestel: Plasma free fatty acid transport during prolonged glucose consumption and its relationship to plasma triglyceride fatty acids in man. J. Lipid. Res. 13 (1972), 483

Barter, P.J., P.J. Nestel, and K.F. Carroll: Precursors of plasma triglyceride fatty acid in humans, effects of glucose consumption, clofibrate administration, and alcoholic fatty liver. Metabolism 21 (1972), 117

Barter, P.J., and P.J. Nestel: Precursors of plasma triglyceride fatty acids in obesity. Metabolism 22 (1973), 779

Basso, L.V., and R.J. Havel: Hepatic metabolism of free fatty acids in normal and diabetic dogs. J. Clin. Invest. 49 (1970), 537

Benedict, F.G., W.R. Miles, P. Roth, and M. Smith: Human vitality and efficiency under prolonged restricted diet. Carnegie Institution of Washington, Publication 280 (1919), 701

Bergmeyer, H.U. (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse. Band II Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1970)

Blackshear, P.J., and K.G.M.M. Alberti: Experimental diabetic ketoacidosis. Sequential changes of metabolic intermediates in blood, liver, cerebrospinal fluid and brain after acute insulin deprivation in the streptozotocindiabetic rat. Biochem. J. 138 (1974), 107

Butcher, R.W., R.J. Ho, H.C. Meng, and E.W. Sutherland: Adenosine 3', 5'-monophosphate in biological materials. II. The measurement of adenoisine 3', 5'-monophosphate in tissues and the role of the cyclic nucleotide in the lipolytic response of fat to epinephrine. J. Biol. Chem. 240 (1965), 4515

Butcher, R.W., J.G.T. Sneyd, C.R. Park, and E.W. Sutherland, Jr.: Effect of insulin on adenosine 3,5' monophosphate in rat epididymal fat pad. J. Biol. Chem. 241 (1966), 1651

Cahill, G.J. Jr., O.E. Owen, and A.P. Morgan: The consumption of fuels during prolonged starvation. Adv. Enzyme Regul. 6 (1968), 143

Cahill, G.F.: The Banting memorial lecture 1971. Physiology of insulin in man. Diabetes 20 (1971), 785

Carlson, L.A., L.G. Ekelund, and S.O. Fröberg: Concentration of triglycerides phospholipids and glycogen in skeletal muscle and of free fatty acids and ß-hydroxybutyric acid in blood in response to exercise. Eur.J.Clin.Invest. 1 (1971), 248

Creutzfeldt, W., H. Frerichs, and K. Sickinger: Liver diseases and diabetes mellitus. Prog. Liver Dis. 3 (1970), 371

Collins, J.R., W.W. Lacy, J.N. Stiel, and O.B. Crofford: Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. II. A study of etiological factors and evaluation of insulin actions. Archives of Internal Medicine 126 (1970), 608

Creutzfeld, W., H. Frerichs, and P. Kneer: Liver disease, insulin antagonism and diabetes mellitus. Horm. Metab. Res. Suppl. 4 (1974), 135

Débry, G., and J. Charles: Etude des perturbations du métabolisme des glucides chez les sujets atteints de chirrhose hépatique Diabéte 13 (1965), 151

Dole, V.P.: A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J. Clin. Invest. 35 (1956), 150

Eaton, R.P., M. Berman, and D. Steinberg: Kinetic studies of plasma free fatty acid and triglyceride metabolism in man. J. Clin. Invest. 48 (1969), 1560

Fain, J.N., V.P. Kovacev, and R.O. Scow: Effect of growth hormone and dexamethasone on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat. J. Biol. Chem. 240 (1965), 3522

Fain, J.H., V.P. Kovacev and R.O. Scow: Antilipolytic effect of insulin in isolated fat cells of rats. Endocrinology 78 (1966), 773

Felber, J.P., P. Magnenat, and A. Vannotti: Tolerance au glucose diminuee et response insulinique elevee dans la cirrhose. Schweiz. Med. Wochenschr. 97 (1967), 1537

Fredrickson, D.S., and R.S. Gordon: The metabolism of albumin-bound C^{14}-labelled unesterified fatty acids in normal human subjects. J. Clin. Invest. 37 (1958), 1504

Goodman, D.S.: The interaction of human serum albumin with longchain fatty acid anions. J. Am. Chem. Soc. 80 (1958), 3892

Gordon, R.S. Jr., and A. Cherkes: Unesterified fatty acid in human blood plasma. J. Clin. Invest. 35 (1956), 206

Van Harken, D.R., C.W. Dixon, and M. Heimberg: Hepatic lipid metabolism in experimental diabetes. J. Biochem. 244 (1969), 2278

Havel, R.J.: Conversion of plasma free fatty acids into triglycerides of plasma lipoprotein fractions in man. Metabolism 10 (1961), 1031

Havel, R.J., A. Naimark, and C.F. Borchgrevink: Turnover rate and oxidation of free fatty acids of blood plasma in man during exercise: Studies during continuous infusion of palmitate -1-C^{14}. J. Clin. Invest. 42 (1963), 1054

Havel, R.J., L.G., Ekelund, and A. Holmgren: Kinetic analysis of the oxidation of palmitate-1-14C in man during prolonged heavy muscular exercise. J. Lipid. Res. 8 (1967), 366

Havel, R.J., B. Pernow, and N.L. Jones: Uptake and release of free fatty acids and other metabolites in the legs of exercising men. J. Appl. Physiol. 23 (1967), 90

Havel, R.J., J.P. Kane, E.O. Balasse, N. Segel, and L.V. Basso: Splanchnic metabolism of free fatty acids and production of triglycerides of very low density lipoproteins in normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic humans. J. Clin. Invest. 49 (1970), 2017

Hed, R.: Clinical studies in chronic alcoholism. II. Carbohydrate-metabolism in chronic alcoholism with perticular reference to glucose and insulin tolerances. Acta Med. Scand. 162 (1958), 195

Hirschfeld, F.: Beobachtungen über die Acetonurie und das Coma diabeticum. Z. Klin. Med. 28 (1895), 176

Hohenleitner, F.J., and J.J. Spitzer: Changes in plasma free fatty acid concentrations on passage through the dog kidney. Amer. J. Physiol. 200 (1961), 1095

Issekutz, B. Jr., P. Paul, H.I. Miller, and W. M. Bortz: Oxidation of plasma FFA in lean and obese humans. Metabolism 17 (1968), 62

Johnston, D.G., K.G.M.M. Alberti, and R. Wright: Mechanism of the hyperinsulism of cirrhosis. Abstract. Diabetologia 12 (1976), 401

Jungas, R.L., and E.G. Ball: An anti-lipolytic action of insulin on adipose tissue, Fed. Proc. 21 (1963), 383

Justin-Besancon, L., H. Péquinot, J.P. Etienne, R. Deuil, and J.P. Petite: Les troubles de la glycireglulation des cirrhotiques. Semaine des Hópitaux de Paris 42 (1966), 2605

Keirns, J.J., J. Freeman, and M.W. Bitensky: Cyclic adenosine monophosphate and clinical medicine. Part. II: carbohydrate and lipid metabolism. Am. J. Med. Sci. 268 (1974), 62

Kissebah, A.H., P.W. Adams, and V. Wynn: Plasma free fatty acid and triglyceride transport kinetics in man. Clin. Sci. Mol. Med. 47 (1974), 259

Kissebah, A.H., P.W. Adams, and V. Wynn: Inter-relationship between insulin secretion and plasma free fatty acid and triglyceride transport kinetics in maturity onset diabetes and the effect of phenethylbiguanide (Phenformin). Diabetologia 10 (1974), 119

Klotz, U., and K. Stock: Influence of cyclic guanosine 3', 5' monophosphate on the enzymatic hydrolysis of adenosine 3', 5' monophosphate. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 274 (1972), 54

Kopetz, K., P. Botterman, K.P. Eymer, and K. Schwartz: Untersuchungen über den Fettstoffwechsel bei Lebercirrhosen nach Glucose- und Tolbutamidbelastung. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71 (1965), 762

Lassers, B.W., L. Kaijser, and L.A. Carlson: Myocardial lipid and carbohydrate metabolism in healthy fasting man at rest. Studies during infusion of ^{3}H- palmitate. Eur. J. Clin. Invest. 2 (1972), 348

Loo, J.C.K., and S. Riegelman: Assessment of pharmacokinetic constants from postinfusion blood curves obtained after i.v. infusion. J. Pharmaceutical Sci. 59 (1970), 53

Lynen, F., and S. Ochoa: Enzymes of fatty acid metabolism. Biochem. Biophys. Acta 12 (1953), 299

Lynen, F., U. Henning, C. Bublitz, B. Sorbo, und L. Kröplin-Rueff: Der chemische Mechanismus der Acetessigsäurebildung in der Leber. Biochem. Z. 330 (1958), 269

Lusk, G. Animal calorimetry, Analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. J. Biol., Chem. 59 (1924), 41

MacKay, E.M. R.H. Barnes, H.O. Carne, and A.N. Wick: Ketogenic activity of acetic acid. J. Biol. Chem. 135 (1940), 157

Malmendier, C.L., C. Delcroix, and M. Berman: Interrelations in the oxidative metabolism of free fatty acids, glucose, and glycerol in normal and hyperlipemic patients. A compartmental model. J. Clin. Invest. 54 (1974), 461

Mayes, P.A., and J.M. Felts: Comparison of oxidative metabolism in starved, fat-fed and carbohydrate-fed rats. Biochem. J. 103 (1967), 400

Mayes, P.A.: Studies on the major pathways of hepatic lipid metabolism using the perfused liver. In: B. Jeanrenaud, and D. Hepp, eds. Addipose tissue. Thieme, Stuttgart (1970), 186

McCann, V.J., and T.T. Fulton: Cortisol metabilism in chronic liver disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40 (1975), 1038

McGarry, D., and D. Foster: Progress in endocrinology and metabolism. Regulation of ketogenesis and clinical aspects of the ketotic state. Metabolism 21 (1972), 471

Megyesi, C., E. Samols, and V. Marks: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. Lancet 2 (1967), 1051

Middleton, B.: The oxoacyl-coenzyme A thiolases of animal tissues. Biochem. J. 132 (1973a), 717

Middleton, B.: The acetoacetyl-coenzyme A thiolases of rat brain and their relative activities during postnatal development. Biochem. J. 132 (1973b), 731

Nestel, P.J.: Relationship between FFA flux and TGFA influx in plasma before and during the infusion of insulin. Metabolism 16 (1967), 1123

Newsholme, E.A.: Carbohydrate metabolism in vivo: regulation of the blood glucose level. Clin. Endocrinol. Metabol. 5 (1976), 417

Newsholme, E.A., and B. Crabtree: Substrate cycles in metabolic regulation and in heat generation. Biochem. Soc. Symp. 41 (1976), 61

Owen, O.E., A.P. Morgan, H.G. Kemp, J.M. Sullivan, M.G. Herrera, and G.F.Jr. Cahill: Brain metabolism during fasting, J.Clin. Invest. 46 (1967), 1589

Owen, O.E., P. Felig, A.P. Morgan, J. Wahren, and G.F.Jr.Cahill: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation J. Clin. Invest. 48 (1969), 574

Owen, O.E., and G.A. Jr. Reichard: Fuels consumed by man. The interplay between carbohydrates and fatty acids. Progr. Biochem. Pharmacol. 6 (1971), 177

Owens, D., M.C. Srivastava, C.V. Tompkins, J.D.N. Nabarro, and P.H. Sönksen: Studies on the metabolic clearance rate, apparent distribution space and plasma half disappearance time of unlabelled human growth hormone in normal subjects and in patients with liver disease, renal disease, thyroid disease and diabetes mellitus. European J.Clin. Invest. 3 (1973), 284

Pachmann, D.J.: Oral and intravenous dextrose tolerance tests in cases of acute (catarrhal) hepatitis. Am. J. Dis. Childr. 60 (1940), 1277

Page, M.A., H.A. Krebs, D.H. Williamson: Activities of enzymes of ketone-body utilization in brain and other tissues of suckling rats. Biochem. J. 121 (1971), 49

Peter, G., F. Schröpl, H.G. Feisel, and W. Thürauf: Gaschromatographische Untersuchungen von freien und gebundenen Fettsäuren im ekkrinen Schweiß. Arch. Klin. Exp. Derm. 238 (1970), 154

Roth, J., C.R. Kahn, M.A. Lesniak, P. Gorden, P. de Meyts, K.I. Megyesi, D.M. Neville, J.R. Gaoin, A.H. Soll, P. Freychet, I.D. Goldfine, R.S. Bar, and J.A. Archer: Receptors of insulin, NSILA-S and growth hormone: Applications to disease states in man. Rec. Progr. Horm. Res. 26 (1975), 93

Sailer, S., F. Sandhofer, und H. Braunsteiner: Umsatzraten für freie Fettsäuren und Triglyceride im Plasma bei essentieller Hyperlipämie. Klin. Wochenschr. 44 (1966), 1032

Samols, E., and D. Holdsworth: Disturbances in carbohydrate metabolism: liver disease. In: F. Dickens, P.J. Randle and W.J. Whelan (Ed.), Carbohydrate Metabolism and its disorders, London, Acad. Press. 2 (1968), 289

Sandhofer, F., S. Sailer, und H. Braunsteiner: Der Umsatz der freien Fettsäuren und der endogenen Triglyceride im Plasma beim Menschen unter normalen Bedingungen und bei verschiedenen Krankheitsbildern. Strahlentherapie (Sonderb.) 67 (1968), 270

Schade, D.S., and R.P. Eaton: Modulation of fatty acid metabolism by glucagon in man. I. Effects in normal subjects. Diabetes 24 (1975a), 502

Schönborn, J., W. Scheller, U. Rabast, K. Heim, und H. Ditschuneit: Glukosetoleranz und Clearance freier Plasmafettsäuren bei Leberzirrhose. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82 (1976), 904

Schönborn, J., H. Jaeger, K. Heim, and H. Ditschuneit: Hyperinsulinism in obesity and cirrhosis of the liver: The role of plasma free fatty acids. Abstract. Diabetologia 12 (1976), 418

Scow, R.O., and S.S. Chernick: Mobilisation, transport, and utilization of free fatty acids. In: M. Florkin and E.H. Stotz, eds., Comprehensive Biochemistry, Amsterdam 18 (1971), 19

Scow, R.: Perfusion of isolated adipose tissue: FFA release and blood flow in rat parametrial fat body, In: Renold, A.E., and Cahill, Jr., G.F., eds., Handbook of Physiology, Washington D.C., Sect. 5 (1965), 437

Shafrir, E., S. Gatt, and S. Khasis: Partition of fatty acids of 20 - 24 carbon atoms between serum albumin and lipoproteins. Biochem. Biophys. Acta 98 (1965), 365

Shafrir, E.: Glucocorticoid- induced fat catabolism: Protective effect of enhanced hepatic lipogenesis against ketosis. Abstract. Diabetologia 12 (1976), 419

Shapiro, B., I. Chowers, and G. Rose: Fatty acid uptake and esterification in adipose tissue Biochem. Biophys. Acta 23 (1957), 115

Sherwin, R.S., R. Hendler, P. Felig, and H.O. Conn: Hyperglucagonaemia in Laennec's cirrhosis, the role of portalsystemic shunting. N. Engl. J. Med. 290 (1974), 239

Shipley, R.A. and R.E. Clark: Tracer methods for in vivo kinetics. Academic Press, New York and London (1972), 21

Skinner, S.M., R.E. Clark, N. Baker, and R.A. Shipley: Complete solution of the three compartmental model in steady state after single injection of radioactive tracer. Am. J. Physiol. 196 (1959), 238

Solberg, H.E.: Acyl group specificity of mitochondrial pools of carnitine acyltransferase. Biochim. Biophys. Acta 360 (1974), 101

Spector, A.A. and D. Steinberg: The utilization of unesterified palmitate by ehrlich ascites tumor cells. J. Biol. Chem. 240 (1965), 3747

Spector, A.A.: Metabolism of free fatty acids. Progr. Biochem. Pharmacol. 6 (1971), 130

Spitzer, J.J. and W.T. McElroy: Some hormonal effects on uptake of free fatty acids by the liver. Am. J. Physiol. 199 (1960), 876

Spitzer, J.J., and M. Gold: Free fatty acid metabolism by skeletal muscle. Am. J. Physiol. 206 (1964), 159

Spitzer, J.J. and S. Hori: Oxidation of free fatty acids by skeletal muscle during rest and electrical stimulation in control and diabetic dogs. Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 131 (1969), 555

Spitzer, J.J., H.Nakamura, S. Hori, and M. Gold: Hepatic and splanchnic uptake and oxidation of free fatty acids. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 132 (1969), 281

Spitzer, J.J., and J.A. Spitzer: Endogenous control of FFA metabolism. Progr. Biochem. Pharmacol.6 (1971), 130

Steinberg, D.: Fatty acid mobilization-mechanisms of regulation and metabolic consequences. Biochem. Soc. Proc. 24 (1963), 111

Steinberg, D., and M. Vaughan: Release of free fatty acids from adipose tissue in vitro in relation to rates of triglyceride synthesis and degradation. In: A.E. Renold, and G.F. Cahill eds., Handbook of Physiology. Washington, D.C., American Physiological Society (1965), Sect. 5, 335

Stern, J.R., A del Campillo, and A.L. Lehninger: Enzymatic racemization of ß-hydroxy-butyryl-S-CoA and the stereospecificity of enzymes of the fatty acid cycle. J. Am. Chem. Soc. 77 (1955), 1073

Stormont, J.M., J.E. Mackie, and C.S. Davidson: Increased concentration of free fatty acids in liver disease. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106 (1961), 642

Trout, D.L., E.H. Estes, and S.J. Friedberg: Titration of free fatty acids of plasma: A study of current methods and a new modification. J. Lipid Res. 1 (1960), 199

Vaughan, M., and D. Steinberg: Glyceride biosynthesis, glyceride break down and glycogen break down in adipose tissue: Mechanism and regulation. In: A.E. Renold, and G.F. Cahill, eds. Handbook of Physiology, Washington, D.C., American Physiological Society (1965), Sect. 5 239

Herrn Prof. Dr. H.A. Kühn gilt mein Dank für die Arbeitsmöglichkeit im gastroenterologischen Labor der Medizinischen Klinik Würzburg.

Für die Betreuung meiner Arbeit und für das Referat danke ich Herrn Prof. Dr. H. Kasper.

Herrn Priv. Doz. Dr. J. Schönborn möchte ich besonders für die freundschaftliche Unterstützung bei den Versuchen und der Themenbearbeitung danken.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 20. September 1950 in Bühler bei Karlstadt (Landkreis Main Spessart) als Sohn des Arbeiters Hubert Scheller und seiner Ehefrau Irmgard geboren.

Von 1956 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Karlstadt, anschließend wechselte ich an das Röntgengymnasium in Würzburg (naturwissenschaftlicher Zweig), wo ich 1970 das Zeugnis der Reife erhielt.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg und legte im Dezember 1976 die Ärztliche Prüfung ab. Es folgten Tätigkeiten als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Lohr und im Juliusspital Würzburg. Die ärztliche Approbation wurde am 16.5.1978 erteilt. Vom 17.7.1978 bis 31.3.1980 war ich als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung im Kreiskrankenhaus Marktheidenfeld tätig. Seit dem 1.4.1980 bin ich als Assistenzarzt in der Med. Klinik des Caritaskrankenhauses in Bad Mergentheim beschäftigt.

W. Scheller

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80